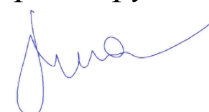


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ГОСУДАРСТВЕННЫЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР «ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ»
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА

На правах рукописи



Манто Ирина Александровна

**Особенности диагностики и тактики ведения пациентов
с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора**

14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Латышева Елена Александровна

Москва – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	13
1.1. Эпидемиология.....	13
1.2. Классификация	13
1.3. Генетика	14
1.4. Патогенез	15
1.5. Клиническая картина	17
1.6. Диагностика.....	20
1.7. Дифференциальный диагноз.....	22
1.8. Лечение.....	27
1.8.1. Купирование АО	27
1.8.2. Краткосрочная профилактика (КСП).....	31
1.8.3. Долгосрочная профилактика (ДСП).....	33
1.8.4. Прогестины (гестагены по АТХ классификации).....	38
1.9. Заключение	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	45
2.1. Исследуемые группы больных	45
2.2. Методы клинико-лабораторного обследования.....	46
2.2.1. Сбор анамнестических данных.....	46
2.2.2. Оценка степени тяжести заболевания	47
2.2.3. Молекулярно-генетическое исследование	48
2.3. Методы лечения	49
2.4. Метод статистической обработки	51
ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ	52
3.1. Результаты общего анализа популяции пациентов с НАО.....	52
3.2. Результаты сравнительного анализа течения НАО с дефицитом С1-ИНГ	58
в группах пациентов детского и взрослого возраста.....	58
3.3. Результаты сравнительного анализа течения НАО с дефицитом	59

С1-ИНГ в группах пациентов мужского и женского пола	59
3.4. Результаты исследования связи между генотипом и фенотипом	61
3.5. Результаты исследования по оценке эффективности и безопасности прогестинов в качестве метода долгосрочной профилактики АО у пациенток.....	65
с НАО с дефицитом С1-ИНГ в возрасте от 18 до 45 лет	65
3.5.1. Описание назначения терапии	65
3.5.2. Результаты исследования по оценке эффективности.....	67
3.5.3. Результаты исследования по оценке безопасности	69
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	70
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	92
ВЫВОДЫ	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Критерии диагностики НАО с дефицитом С1-ИНГ	117
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Дифференциальная диагностика ангиоотеков, вызванных БК и медиаторами тучных клеток и/или базофилов.....	118
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Дифференциальная диагностика АО, вызванных БК.....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Дифференциальная диагностика боли в животе при НАО с дефицитом С1-ИНГ и Семейной средиземноморской лихорадки	120
ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Терапия НАО с дефицитом С1-ИНГ (препараты, зарегистрированные в РФ)	121
ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Обследование перед началом и во время приема препаратов для ДСП.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Классификация прогестинов	123
ПРИЛОЖЕНИЕ И. Данные о пациентках, получавших терапию прогестинами	125

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Наследственный ангиоотёк (НАО) с дефицитом С-ингибитора (С1-ИНГ) – это редкое потенциально жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется рецидивирующими отёками кожи, слизистых/подслизистых оболочек и является генетически детерминированным [20].

Впервые НАО был описан в 1888 году канадским врачом Osler W. как заболевание, характеризующееся повторяющимися ангиоотёками (АО) у пациентов с отягощенным семейным анамнезом. С этого момента постепенно во всем мире стали накапливаться знания об этом заболевании, появился опыт ведения пациентов. На сегодняшний день уже определены молекулярно-генетические основы заболевания, сформировано представление о патогенезе заболевания (доказана ключевая роль медиатора брадикинина в развитии АО, сформулированы основные принципы ведения пациентов с НАО. Более того, в последнее десятилетие появилось сразу несколько патогенетических препаратов, разработанных специально для лечения пациентов с НАО, что стало безусловным прорывом [33; 38; 40]. Несмотря на значительные успехи, в контексте как диагностики, так и лечения пациентов с НАО остаётся много нерешённых вопросов.

Одной из главных проблем, касающихся НАО в России и во всем мире, является низкая осведомлённость и настороженность врачей в отношении данной нозологии, приводящая к несвоевременной диагностике и неадекватной терапии. Сложность ранней постановки диагноза обусловлена еще и многообразием клинических проявлений, и низкой доступностью диагностических тестов. Поздняя диагностика НАО снижает качество жизни пациентов, приводит к назначению неоправданной терапии, проведению необоснованных хирургических вмешательств. Это определяет актуальность создания списка настораживающих признаков, которые в последующем могут быть внедрены

в клиническую практику не только аллергологов-иммунологов, но и врачей смежных специальностей.

Еще одна проблема в контексте ведения пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ касается ведения пациентов после постановки диагноза: отсутствуют предикторы тяжелого течения НАО, предикторы развития жизнеугрожающих ангиоотечек, отсутствуют критерии назначения долгосрочной профилактики (ДСП) и критерии выбора конкретной опции. Выявление таких «красных флагов» позволило бы своевременно выявлять пациентов, в отношении которых у врача должна быть повышенная настороженность. В качестве возможного маркера тяжелого течения НАО с дефицитом С1-ИНГ несколькими группами исследователей рассматривался характер мутации в гене *SERPING1*. Данные исследования были проведены на ограниченных выборках пациентов, кроме того, поскольку в разных исследованиях использовались разные дизайны, сравнение результатов исследований и формирование окончательных выводов на сегодняшний день не представляется возможным [24; 74; 87; 91; 94; 105; 120; 122].

Появление в последние годы новых препаратов для долгосрочной профилактики АО (то есть для их профилактики) позволило в корне пересмотреть подход к терапии НАО. До недавнего времени основной задачей было спасти жизнь пациента, в настоящее время цель терапии – предотвращение развития АО и, как следствие, повышение качества жизни пациента, уменьшение бремени болезни. Однако, до сих пор отсутствуют критерии назначения ДСП и критерии выбора конкретной опции, нет четкого алгоритма оценки эффективности терапии (через какое время оценивать эффективность и что является показателем эффективности). Несмотря на расширение спектра доступных препаратов для ДСП, достичь контроля заболевания не удастся у многих пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ. Это обусловлено тем, что эти препараты имеют существенные недостатки: ингибиторы фибринолиза обладают низкой эффективностью, ингибитор С1-эстеразы, который также может использоваться off label для ДСП, требует внутривенного введения 2 раза в неделю и недоступен

во многих регионах в связи с высокой стоимостью. Поэтому поиск новых препаратов, которые позволили бы уменьшить бремя болезни с наименьшим нарушением повседневной активности, продолжается. Особые сложности вызывает подбор ДСП женщинам детородного возраста, так как назначение им даназола, относящегося к мужским половым гормонам, крайне нежелательно. В качестве средств для ДСП АО в этой группе пациентов рассматриваются прогестины, показавшие свою эффективность по данным ограниченных клинических наблюдений [37; 165]. Внедрение нового метода лечения позволит снизить затраты на ДСП заболевания, свести к минимуму количество жизнеугрожающих атак с применением дорогостоящих средств, снизить частоту повторных госпитализаций, уменьшить число дней по листу нетрудоспособности, повысить качество жизни больных.

Кроме того, несмотря на то, что первые клинические случаи НАО с дефицитом С1-ИНГ были описаны в России в 1988-1989 годах [2; 23], к настоящему моменту существуют единичные исследования на небольших когортах пациентов [13; 14; 16; 24]. Одно исследование было посвящено описанию клинических симптомов в небольшой когорте пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ [16], другое – поиску связи между генотипом и фенотипом [24]. Были выполнены работы, посвященные разработке подходов к клинико-молекулярной диагностике НАО [4] и ведению беременности у пациенток с НАО [7; 19]. Ни одного многофакторного исследования большой выборки пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ из России проведено не было.

Таким образом, анализ демографических, клинических параметров большой популяции пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ, поиск предикторов тяжелого течения (в том числе предикторов развития АО жизнеугрожающей локализации), разработкастораживающих признаков НАО, продолжение поиска новых методов лечения (применение прогестинов у молодых женщин с НАО с дефицитом С1-ИНГ) является актуальным не только с позиций научных исследований, но и для практического здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на успехи, достигнутые в диагностике и лечении НАО с дефицитом С1-ИНГ, многие вопросы остаются открытыми и требуют дальнейшей разработки прикладных алгоритмов с внедрением в практическое здравоохранение. Разработаны критерии диагностики НАО с дефицитом С1-ИНГ, алгоритм обследования пациентов, однако, в настоящее время не существует спискастораживающих признаков НАО с дефицитом С1-ИНГ, который позволил бы своевременно идентифицировать на приеме пациентов, которые должны быть обследованы на НАО с дефицитом С1-ИНГ, что приводит к выраженной задержке постановки диагноза. Отсутствуют предикторы жизнеугрожающих ангиоотёков у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ. Несмотря на наличие широкого спектра препаратов для лечения НАО с дефицитом С1-ИНГ, не разработаны прикладные алгоритмы лечения пациентов.

Цель исследования:

Провести комплексный многофакторный анализ пациентов из регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, страдающих НАО с дефицитом С1-ИНГ, оценить эффективность и безопасность прогестинов в качестве средства для ДСП АО у женщин в возрасте от 18 до 45 лет.

Задачи исследования

1. Изучить демографические показатели и особенности клинического течения заболевания у пациентов из регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России с НАО с дефицитом С1-ИНГ.
2. Сравнить клиническую картину НАО с дефицитом С1-ИНГ у взрослого и детского возраста.
3. Оценить длительность задержки постановки диагноза НАО с дефицитом С1-ИНГ среди пациентов из регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
4. Выявить предикторы развития АО верхних дыхательных путей у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ.

5. Изучить предиктивное значение типа мутации (мягкая или тяжелая) в гене *SERPING1* в прогнозировании степени тяжести течения НАО с дефицитом С1-ИНГ у пациента.

6. Оценить эффективность и безопасность терапии прогестинами у женщин с НАО с дефицитом С1-ИНГ в возрасте от 18 до 45 лет.

7. Разработать практические рекомендации для оптимизации диагностики НАО с дефицитом С1-ИНГ и для лечения НАО с дефицитом С1-ИНГ у женщин от 18 до 45 лет с использованием прогестинов.

Научная новизна

Впервые в России проведен комплексный многофакторный анализ большой ($n = 194$) когорты пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ (как взрослых, так и детей). Впервые получены данные о том, что 2/3 пациентов с НАО составляют женщины. Продемонстрировано, что присутствует явная тенденция к сокращению сроков постановки диагноза: у пациентов в возрасте до 30 лет задержка составляет в среднем 7,6 лет, а у пациентов в возрастной категории 30 лет и старше – 22,86 года. Впервые сформулированы настораживающие признаки НАО.

Впервые выявлены предикторы развития АО жизнеугрожающей локализации у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ: чем старше пациент, тем выше риск развития АО гортани ($p < 0,001$), наличие АО лица и шеи в анамнезе увеличивает риск АО дыхательных путей ($p < 0,001$). Впервые доказано, что на риск развития АО верхних дыхательных путей не влияет пол пациента, тип НАО, группа мутации.

Впервые проведен анализ предикторной ценности выявленной мутации на характер течения заболевания на большой выборке российских пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ. Доказано, что разделение на тяжелые и легкие мутации не позволяет прогнозировать тяжесть течения и клинический фенотип заболевания.

Впервые определен процент пациентов (79 %), нуждающихся в ДСП.

Впервые проведено исследование эффективности прогестинов (название по АТХ классификации – гестагены) в качестве препаратов для ДСП у пациенток детородного возраста с НАО с дефицитом С1-ИНГ. Впервые разработан алгоритм этапного подбора терапии, позволяющий правильно выбрать наиболее эффективный препарат у молодых женщин с НАО с дефицитом С1-ИНГ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных методов обследования (клинико-лабораторное, инструментальное обследование, современные методы молекулярно-генетического тестирования), который позволил разработать настораживающие признаки НАО. Их внедрение в образовательные программы для врачей всех специальностей и в клиническую практику может значительно повысить настороженность докторов в отношении этого редкого заболевания и, как следствие, поднять его выявляемость.

Выявленные данные об утяжелении заболевания с возрастом обуславливают потребность модифицировать график диспансерного наблюдения пациентов с НАО разных возрастных групп, прогнозировать потребности лекарственного обеспечения.

Внедрение разработанного алгоритма назначения прогестинов в качестве ДСП пациенткам с НАО с дефицитом С1-ИНГ в возрасте от 18 до 45 лет позволяет оптимизировать терапию, уменьшить бремя болезни и улучшить показатели качества жизни в данной группе больных.

Результаты исследования и разработанные схемы терапии внедрены в клиническую практику в отделениях ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России и были использованы при создании Федеральных клинических рекомендаций по диагностике и лечению больных с наследственным ангиоотёком (утверждены президиумом Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) и одобрены Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2020 году) и методических рекомендаций для врачей «Методические рекомендации по новым методам лечения наследственного ангиоотёка

с использованием прогестинов», которые служат основой для выработки оптимальной тактики ведения пациентов с НАО как для врачей аллергологов-иммунологов, так и для врачей смежных дисциплин всех уровней. Результаты исследования используются для обучения студентов, врачей-интернов, ординаторов, аспирантов и врачей аллергологов-иммунологов на курсах тематического усовершенствования и постдипломного образования.

Методология и методы исследования

Проведено ретроспективное исследование по комплексном анализу популяции пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ, состоящих в регистре отделения иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, и по анализу прогностической ценности выявленных мутаций среди пациентов регистра в предсказании клинического течения НАО. Проведено открытое проспективное когортное наблюдательное исследование по оценке эффективности и безопасности прогестинов в качестве опции для ДСП у женщин детородного возраста, страдающих НАО с дефицитом С1-ИНГ. В ходе выполнения работы использованы теоретический анализ, наблюдение и сравнение с последующей статистической обработкой материала.

Положения, выносимые на защиту

1. В структуре популяции больных с НАО с дефицитом С1-ИНГ из регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России преобладают пациенты женского пола. Отмечается гиподиагностика НАО с дефицитом С1-ИНГ, однако, срок задержки постановки диагноза у пациентов младше 30 значительно меньше, чем у пациентов старше 30 лет.

2. Риск развития жизнеугрожающих АО увеличивается с возрастом пациента и наличием в анамнезе АО лица и шеи, но не имеет связи с полом пациента, типом НАО (I или II) и характером мутации.

3. Группа мутации (мягкая или тяжелая) не определяет тяжесть течения и клинический фенотип заболевания.

4. Терапия прогестинами является эффективным и безопасным методом лечения пациенток с НАО с дефицитом С1-ИНГ в возрасте от 18 до 45 лет.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности: 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования «разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов» данной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов

Анализ амбулаторных карт, компьютерной базы клинических, функциональных, лабораторных данных и результатов инструментального обследования и их статистической обработки выполнен лично автором. Ведение компьютерной базы данных обследованных пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ИНГ осуществлялось лично Манто Ириной Александровной в соответствии с фактическими данными, датой проведенного исследования. Автор провел статистический анализ полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки данных. Первичная документация содержит блок информации о проведении обработки цифрового материала методами статистики.

Документация оформлена правильно, результаты исследований, приведенные в диссертации, по регистрационным документам полностью соответствуют объему выполненных исследований.

Апробация материалов диссертации проведена на заседании секции № 3 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России 29.04.2022 года (протокол № 2). Материалы диссертационной работы были доложены и обсуждены на: XIV Международном конгрессе «Современные проблемы иммунологии, аллергологии и иммунофармакологии» (г. Москва, Россия, 22-24 марта 2017 года); ежегодном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (г. Москва, Россия, 22-24 мая 2019 года); 16-м Международном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (г. Москва, Россия, 24-27 июня 2020 года); 17-м Международном междисциплинарном

конгрессе по аллергологии и иммунологии (г. Москва, Россия, 23-25 июня 2021 года); EAACI hybrid congress 2021 (г. Мадрид-Краков, 10-12 июля 2021 года).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 8 научных работ (общим объемом 62 страницы), в том числе: 3 оригинальные статьи в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и, кроме того, индексируемом в международной базе Scopus; 1 обзорная статья в журнале, индексируемом в международных базах Scopus, Web of Science и PubMed; 2 оригинальные статьи в иных журналах; 2 публикации в сборниках материалов зарубежных научных конференций.

Личное участие автора в получении научных результатов

Личный вклад автора состоит в его непосредственном участии на всех этапах выполнения диссертационного исследования. Автор лично проводила набор пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ, удовлетворяющих критериям включения/невключения в исследование, осуществляла дальнейшее наблюдение за пациентами. Автор также осуществляла коррекцию терапии у молодых пациенток с НАО, в том числе с использованием прогестинов. Самостоятельно осуществляла систематизацию полученных клинических данных и результатов молекулярно-генетического исследования и их статистическую обработку.

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу в монографическом стиле, изложена на 128 страницах печатного текста и состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам, результатам исследования, а также из обсуждения, заключения, выводов и списка использованной литературы. Работа содержит 21 таблицу и 14 рисунков. Библиографический указатель включает 177 источников, из них 24 отечественных и 153 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

НАО – это орфанное потенциально жизнеугрожающее заболевание, основным клиническим проявлением которого являются рецидивирующие АО кожи различной локализации. Отеки могут носить изнурительный характер, значительно снижать качество жизни пациента и нередко приводить к инвалидизации и даже к летальному исходу. АО могут возникать как без видимых причин, так и под воздействием различных триггерных факторов. НАО оказывает сильное воздействие на жизнь пациентов как физически, так и эмоционально. Непредсказуемость и частота атак влияют на повседневную жизнь, выбор профессии, социальную активность. Кроме того, страх перед развитием АО, а также связанными с ним болью и риском смерти приводит к депрессивным расстройствам, характерным для хронических, в особенности жизнеугрожающих заболеваний [10; 15; 158; 177].

1.1. Эпидемиология

НАО с дефицитом С1-ИНГ – это орфанное заболевание; его распространенность составляет 1 : 50 000 [15; 79; 158; 177]. Несмотря на то, что заболевание наследуется не сцеплено с полом, количество пациентов женского пола превалирует над количеством пациентов мужского пола [15, 85].

1.2. Классификация

НАО с дефицитом С1-ИНГ:

– НАО I типа обусловлен снижением количества и функциональной активности С1-ИНГ в плазме (85 % всех случаев НАО) [1; 15; 158; 177];

– НАО II типа обусловлен снижением функциональной активности С1-ИНГ, при этом уровень С1-ИНГ сохраняется в пределах нормы или повышен (15 % всех случаев НАО) [1; 15; 158].

НАО без дефицита С1-ИНГ (без патологии системы комплемента):

- НАО с мутацией в гене XII фактора свертывания крови (НАО-FXII);
- НАО с мутацией в гене плазминогена (НАО-PLG);
- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1);
- НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО-KNG1);
- НАО с мутацией в гене миоферлина (НАО-MYOF);
- НАО с мутацией в гене HS3ST6 (НАО-HS3OST6);
- НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО) устанавливается при нормальном уровне С1-ИНГ и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом [12; 15; 18; 21; 46; 124; 158; 176].

НАО без дефицита С1-ИНГ (устаревшее название – НАО 3 типа) встречается крайне редко, истинная его распространенность неизвестна. При этой форме НАО уровень С1-ИНГ и его функциональной активности либо не изменены, либо снижены незначительно [51]. В данной работе речь пойдет только о НАО с дефицитом С1-ИНГ (I и II типов).

1.3. Генетика

В основе развития НАО с дефицитом С1-ИНГ (НАО I и II типов) лежат мутации в гене *SERPING1* (serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor), member 1) (OMIM no. 606860; GenBankNM_000062.2), кодирующем аминокислотную последовательность фермента С1-ИНГ. Ген располагается в субрегионе q11-q13.1 хромосомы 11 и состоит из восьми экзонов (семь из которых кодируют синтез фермента). Активный центр С1-ИНГ закодирован в экзоне 8 гена в позиции Arg466. Для этого гена на сегодняшний день описано уже более 700 мутаций, причинно-значимых для развития НАО [5; 15; 24; 75; 76; 82; 144; 156; 158]. Мутации могут возникать во всех экзонах и экзон-интронных соединениях. Больше всего мутаций описано в экзонах 5, 6 и 8 [76]. Более того, возможно появление причинно-значимых для развития НАО мутаций в интронах,

а также нетранслируемой области гена [3; 22; 68]. В 5 % случаев у пациентов с подтвержденным лабораторным методом диагнозом НАО с дефицитом С1-ИНГ не удавалось выявить мутацию [75; 87].

Наследование заболевания происходит по аутосомно-доминантному типу (однако описаны единичные случаи наследования по аутосомно-рецессивному пути). Пациенты являются в абсолютном большинстве случаев гетерозиготными, за редким исключением детей от родственных браков между носителями аутосомно-рецессивных мутаций [3; 22]. В 25 % случаев мутация возникает *de novo* (исходя из оценки доли пациентов с НАО без семейного анамнеза) [3; 75; 76]. Спектр мутаций в случаях *de novo* совпадает со спектром мутаций в семейных случаях [72].

Известные мутации описаны в Human Gene Mutation Database и Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM ID 106100) [76; 156], а также в специализированной базе данных пациентов с НАО (HAEdb, hae.enzim.hu) [80]. Спектр мутаций в гене *SERPING1* разнообразен. Чаще всего встречаются миссенс-мутации (34,2 %), мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания (31,2 %), реже – протяженные перестройки гена (17 %), дефекты сайта сплайсинга (9,4 %), нонсенс-мутации (7,1 %) и мутации регуляторных областей гена (1,1 %) [75].

В случае НАО I типа мутации распределены по всему гену. В случае же НАО II типа мутация локализуется в основном в экзоне 8 гена *SERPING1*, который кодирует активный центр фермента, что и приводит к формированию функционально неактивного фермента [75].

1.4. Патогенез

Ключевую роль в развитии АО при НАО с дефицитом С1-ИНГ играет брадикинин (БК). БК – это медиатор, оказывающий мультинаправленное действие на клетки и ткани человека за счет взаимодействия с брадикининовыми рецепторами (большее клиническое значение имеет взаимодействие БК с

В2 рецепторами, так как В1 рецепторы синтезируются только в поврежденных тканях). Прежде всего, БК является очень сильным вазодилататором (за счет либерации оксида азота II, эндотелий-релаксирующего фактора, простаглицлина), что обуславливает как его положительные, так и отрицательные эффекты. Важной функцией БК является его кардиопротективное действие: медиатор расширяет коронарные сосуды за счет своего основного свойства, а также и понижает кровяное давление, парализуя гладкие мышцы стенок кровеносных сосудов, кроме того, он препятствует формированию фиброза. Но, обратной стороной этого свойства является развитие АО при повышении уровня БК благодаря его способности увеличивать проницаемость сосудистой стенки. Кроме того, БК обладает способностью раздражать нервные окончания, поэтому АО при НАО часто бывают болезненными [6; 9; 15; 17; 123; 126].

У пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ накопление БК происходит вследствие дефицита количества и/или функциональной активности С1-ИНГ, который регулирует работу нескольких систем: системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови по внутреннему пути и фибринолитической системы (рисунок 1) [9; 59]. В контексте НАО наибольшее значение имеет влияние фермента на калликреин-кининовую систему.

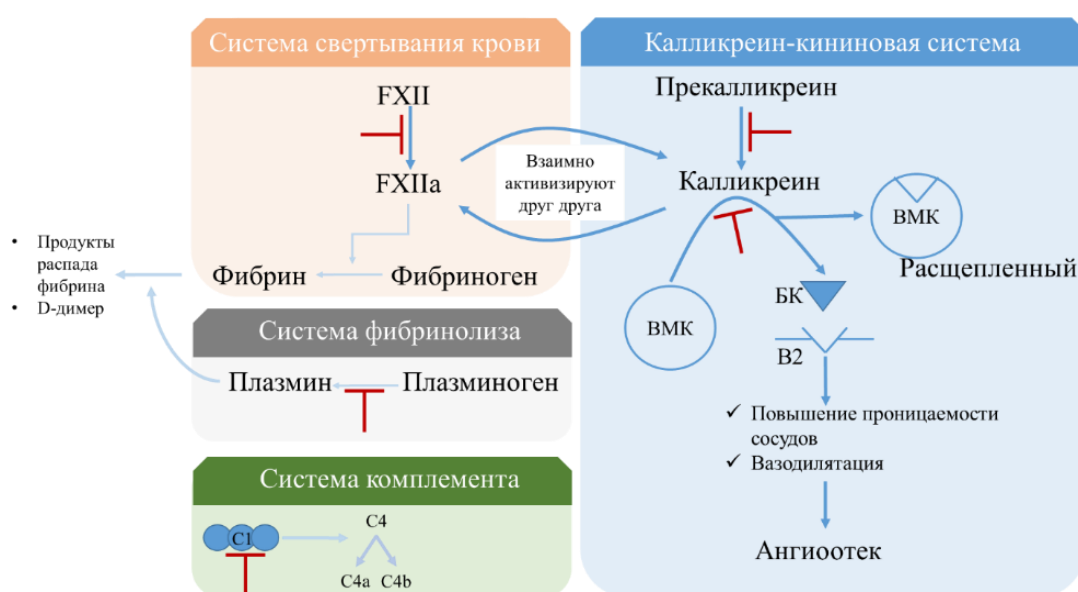


Рисунок 1 – Патогенез НАО с дефицитом С1-ИНГ

При отсутствии фермента происходит неконтролируемое превращение прекалликреина в калликреин (КК). Этот эффект усиливает активизация 12 фактора свертывания крови (FXII) в результате запуска свертывания крови по внутреннему механизму (также при отсутствии С1-ИНГ). Более того, КК и активированный FXII взаимно индуцируют друг друга, умножая эффект от отсутствия С1-ИНГ. Под действием образовавшегося КК происходит расщепление высокомолекулярного кининогена (ВМК) с образованием БК. Несмотря на активизацию процессов свертывания крови, у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ не отмечено повышенной склонности к тромбообразованию благодаря тому, что у них также активизирована и система фибринолиза. Однако, ряд показателей работы этих систем при обследовании может отличаться от нормальных (например, характерен повышенный уровень D-димера) [9; 15]. Своё название С1-ИНГ получил благодаря еще одной своей функции: фермент регулирует работу классического пути активации системы комплемента путем контроля спонтанной аутоактивации С1 компонента. С1-ИНГ регулирует работу классического пути системы комплемента: при отсутствии С1-ИНГ понижается уровень С4 компонента комплемента, что является одним из маркеров НАО [15; 79]. Однако этот эффект фермента практически не играет роли в формировании АО.

1.5. Клиническая картина

Для НАО с дефицитом С1-ИНГ характерен ранний дебют заболевания в первой или второй декаде жизни, однако, возможно более позднее появление первых симптомов вплоть до пожилого возраста [8; 20; 92; 95]. У большинства пациентов прослеживается семейный анамнез, однако, у 25 % пациентов он отсутствует [92]. Клиническая картина заболевания проявляется АО различной локализации, нечувствительными к терапии антигистаминными препаратами и

системными глюкокортикостероидами (сГКС) [51; 71; 158]. К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания относятся периферические АО, абдоминальные атаки, АО верхних дыхательных путей [8; 9; 15; 88; 92].

От периферических АО страдают практически все пациенты с НАО с дефицитом С1-ИНГ. АО рецидивируют, не сопровождаются крапивницей. АО могут быть различной локализации; верхние и нижние конечности – наиболее частая локализация. Они медленно нарастают, их средняя продолжительность составляет 2–4 суток. Возможно наличие покалывания, жжения в месте отёка. АО могут быть очень болезненными. АО наружных половых органов могут приводить к затруднению мочеиспускания [1; 8; 11; 15; 88; 92].

Абдоминальные атаки – второй по частоте симптом, встречающийся у пациентов. Клинические проявления могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей или запором, вздутием. Кроме того, абдоминальную атаку может сопровождать выраженная слабость вплоть до потери сознания. С помощью визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости) можно выявить отёк участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза. Абдоминальные атаки часто являются причиной необоснованного хирургического вмешательства, так как симптомы имитируют клинику «острого живота». Нередко абдоминальные атаки являются первым клиническим проявлением заболевания до появления АО, что затрудняет постановку диагноза [1; 6; 8; 11; 15; 20; 88; 92].

АО гортани, языка, связочного аппарата и небной занавески способны привести к асфиксии. Заподозрить наличие у пациента таких АО можно по жалобам на чувство затруднения дыхания, глотания, осиплости голоса или нарушению тембра голоса, свистящему шумному дыханию. Время от появления первых симптомов до полной асфиксии непредсказуемо. При отёке языка отмечается существенное увеличение его в объеме, часто язык не помещается в ротовой полости [1; 8; 11; 15; 20; 43; 88; 92; 167]. АО верхних дыхательных

путей и языка являются потенциально фатальными. По данным ретроспективного исследования в Германии 70 пациентов из 728 с НАО с дефицитом С1-ИНГ умерли от асфиксии, при этом смертность среди пациентов с неустановленным диагнозом была в 9 раз выше (63 случая), чем с установленным диагнозом (7 случаев) [8; 11; 21; 43].

К более редким клиническим проявлениям заболевания относятся следующие симптомы:

- интенсивные головные боли (возникающие при отёке мозговых оболочек), сопровождающиеся ощущением сдавления головы, ощущением давления в глазных яблоках, нечувствительных к действию анальгетиков;

- сильные боли при мочеиспускании, прерывистое мочеиспускание, затруднение мочеиспускания вплоть до анурии, возникающие при отёке мочевого пузыря и уретры;

- АО мышц, характеризующиеся ограниченным уплотнением мышцы;

- АО суставов;

- боль и/или ощущение сдавления в области грудной клетки, не сопровождающиеся изменениями на электрокардиограмме;

- боль в области почек;

- боль в области пищевода [1; 15; 88; 92].

Клиническая картина НАО с дефицитом С1-ИНГ очень вариабельна даже в рамках одной семьи. Более того, у одного и того же пациента в течение жизни могут изменяться частота АО, характерная локализация, их продолжительность. Периоды интенсивного течения заболевания могут сменяться спонтанными периодами ремиссии [34].

У пациентов могут быть «предвестники» отёков: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема и другие [15; 20; 92; 95]. Особым вариантом «предвестников» является маргинальная эритема. Маргинальная эритема – не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания розово-красного цвета, без зуда и шелушения, проходящие бесследно в течение нескольких часов–двух суток, которые могут

быть самостоятельным проявлением заболевания или являться «предвестниками» развития АО [1; 20; 113].

Атаки у пациентов с НАО носят, как правило, непредсказуемый характер, однако, хорошо известны многие триггерные факторы, при воздействии которых риск развития АО значительно возрастает. В качестве триггеров могут выступать: эмоциональное напряжение, физические нагрузки, механическая травма (даже самая незначительная, например, давление от ремня или обуви), инфекционные заболевания, использование некоторых препаратов (эстрогенсодержащие препараты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина II), укусы насекомых, ряд продуктов питания (острое, пищевые добавки, алкоголь), изменения погоды [10; 15; 57; 157; 159]. К триггерным факторам, сопряженным с повышенным риском развития АО (в том числе жизнеугрожающей локализации), относятся многие медицинские процедуры: стоматологические манипуляции, инвазивные методы исследования и лечения, хирургические вмешательства (в особенности связанные с необходимостью применения интубационного наркоза). АО, связанные с этими процедурами, как правило, возникают в течение ближайших двух суток от проведения манипуляции. Очень важно, что манипуляции, в прошлом проведенные без осложнений, не являются гарантией безопасности каждого последующего медицинского вмешательства [1; 10; 15; 130; 157; 174].

1.6. Диагностика

Золотым стандартом диагностики является двукратное исследование уровня С1-ИНГ и его функциональной активности с интервалом не менее, чем один месяц и не менее, чем через три дня после отмены концентрата С1-ИНГ, плазмы крови (таблица 1, приложение А). При НАО I типа, который встречается примерно у 85 % пациентов, низкими являются как концентрация, так и

функциональная активность С1-ИНГ. При НАО II типа, встречающемуся примерно в 15 % случаев, концентрация С1-ИНГ либо нормальная, либо повышена, в то время как функциональная активность С1-ИНГ снижена [9; 15; 25; 51; 57; 158].

Таблица 1 – Лабораторная диагностика НАО с дефицитом С1-ИНГ

	НАО I тип	НАО II тип
Уровень С1-ИНГ	↓ (< 50 % от нормы)	N/↑
Функциональная активность С1-ИНГ	↓ (< 50 % от нормы)	
С4	↓ (< 50 % от нормы)	

Кроме того, у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ обычно снижен уровень С4 компонента комплемента. Однако чувствительность и специфичность данного анализа ограничены: этот показатель может быть снижен при многих других заболеваниях. Также нельзя исключить диагноз только на основании нормального значения С4 компонента комплемента. Поэтому данный показатель может быть использован только в качестве дополнительного или скринингового метода обследования. Например, в ситуации, когда выполнение исследования уровня С1-ИНГ и его функциональной активности невозможно [10; 15; 32; 56; 101; 158]. Исследование уровня других компонентов комплемента (в частности, С2, С3, СН50) неинформативно [28; 58; 158].

Проведение генетического обследования не является обязательным для верификации диагноза НАО с дефицитом С1-ИНГ. Более того, в ряде случаев выявить мутацию не удастся (секвенирование ДНК может пропустить некоторые мутации, например, образование скрытых сайтов сплайсинга), что не является поводом для исключения диагноза [10; 56].

Однако генетическое обследование можно выполнить в качестве альтернативы повторному исследованию С1-ИНГ и его функциональной активности (приложение А). Пренатальное молекулярно-генетическое обследование может

быть полезным в случае, если один из родителей болен НАО с дефицитом С1-ИНГ, и дает возможность предупредить родителей о возможности рождения ребёнка с патологией в системе комплемента и решить вопрос о сохранении беременности [11; 71; 98; 99]. Выполнение генетического анализа бывает целесообразно детям пациентов с НАО до одного года, так как в этой возрастной группе исследование уровня и функциональной активности С1-ИНГ неинформативно. В таком случае данные обследования позволят поставить диагноз до манифестации заболевания и разработать эффективную тактику ведения пациента, акцентированную на предотвращении развития жизнеугрожающих АО (например, подготовка к оперативным вмешательствам) [52; 99; 170]. Также генетическое обследование может быть полезно в сложных клинических случаях при наличии расхождения между данными анамнеза и лабораторными показателями [58; 158].

1.7. Дифференциальный диагноз

Основная сложность в дифференциальной диагностике НАО заключается в том, что к развитию очень схожей клинической картины могут привести разные патофизиологические процессы [11]. Первым этапом проведения дифференциальной диагностики является ответ на вопрос: «Ангиоотёки ли это?». АО – это один из видов отёка, возникающий из-за локального повышения проницаемости сосудов под воздействием медиаторов, в результате чего жидкая часть крови выходит из сосудов в межклеточное пространство кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек. Вызывают повышение проницаемости сосудов медиаторы (активные вещества): БК, медиаторы тучных клеток.

У АО есть ряд патогномоничных черт:

- АО всегда можно объективизировать (это не просто ощущение);
- АО всегда проходит в течение нескольких суток (в среднем 2–5 суток);

– АО всегда проходит бесследно (то есть на месте АО не остаются следы гиперпигментации, очаги уплотнения мягких тканей) [11; 123].

Существует ряд заболеваний, которые могут имитировать клиническую картину АО (псевдоангиоотёки): синдром Мелькерссона-Розенталя, гипотиреоз (микседема), синдром верхней полой вены, анасарка и гипопропротеинемические отеки. При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием, сопровождающимся отёком любой локализации, следует помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток, если отёк сохраняется более длительное время, то диагноз АО исключается. В большинстве случаев исключение возможно уже на этапе сбора анамнеза и осмотра без необходимости исследования уровня С1-ИНГ и его функциональной активности [11; 173].

На следующем этапе диагностики происходит конкретизация диагноза: в основе патогенеза АО лежит ряд патофизиологических процессов: вазодилатация и увеличение сосудистой проницаемости, приводящие к экстравазации жидкости в подкожный и подслизистый интерстиций. Однако, запускать данные патофизиологические процессы могут совершенно разные медиаторы: медиаторы тучных клеток (гистамин, лейкотриены, триптаза, простагландины), БК. Именно то, какой медиатор запустил патофизиологический процесс, и обуславливает не только клинические проявления заболевания, но и подбор терапии и прогноз пациента (рисунок 2). Таким образом, основной вопрос второго этапа дифференциальной диагностики можно сформулировать следующим образом: «Какой медиатор вызвал АО?» [11; 123; 125; 126].

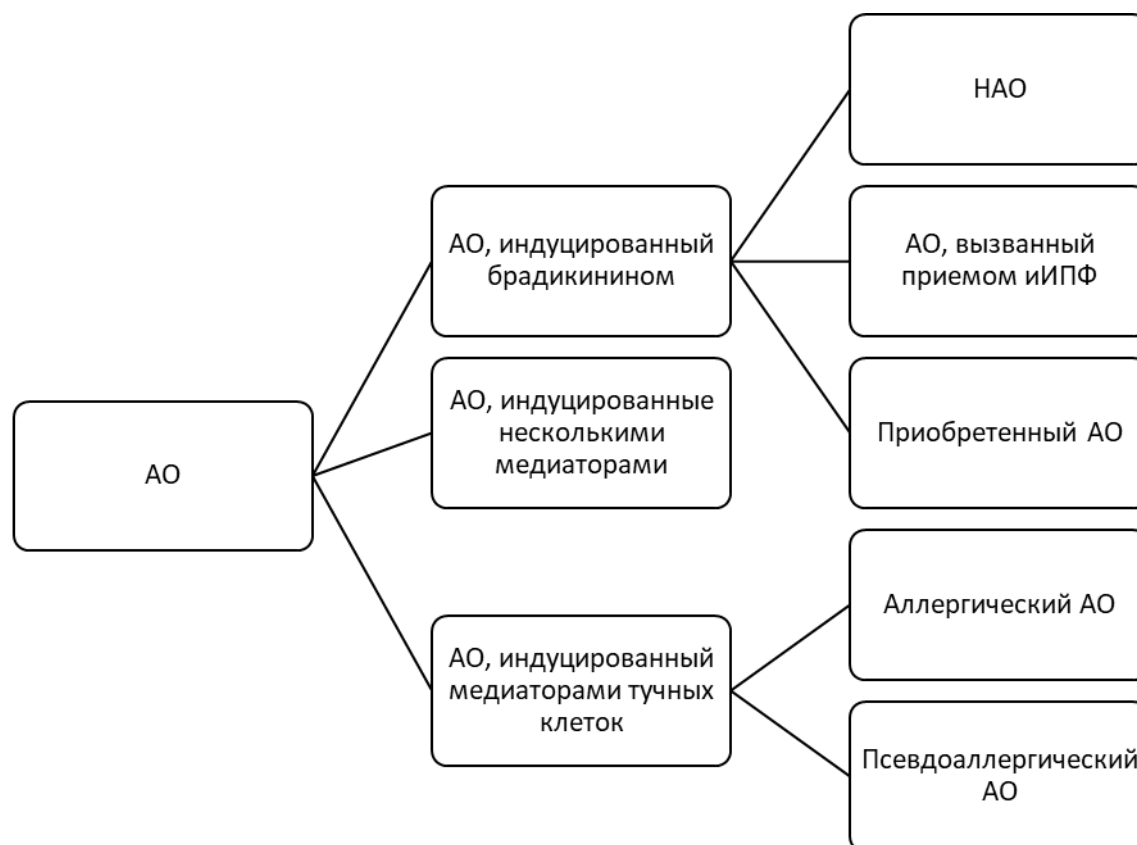


Рисунок 2 – Классификация АО

Существует ряд клинических признаков, отличающих АО, вызванных медиаторами тучных клеток, от АО, вызванных БК (приложение Б). Так, для отёков, вызванных медиаторами тучных клеток, характерны абсолютно другие триггерные факторы (например, пищевой продукт, лекарственное средство, укус насекомого), хотя не всегда удастся выявить провоцирующий фактор [11]. В ряде случаев АО, вызванные медиаторами тучных клеток, являются проявлениями анафилаксии.

Важно понимать, что клинические признаки не являются абсолютными критериями для постановки или исключения диагноза. Например, считается, что классические брадикининовые АО должны быть холодными, бледными и не должны сопровождаться зудом. Тем не менее, только на основании того, что у пациента АО горячие, сопровождаются зудом и покраснением кожных покровов, исключить диагноз НАО нельзя [125; 138; 168].

АО, вызванные БК, подразделяются на НАО, приобретенный ангиоотёк (ПАО) и АО, вызванные приемом иАПФ. Эти АО имеют наиболее сходную клиническую картину (приложение В) [15; 34; 51].

Клиническая картина ПАО с дефицитом С1-ИНГ имеет сходную картину с НАО. В данном случае дефицит С1-ИНГ возникает вследствие образования к нему аутоантител или его повышенного потребления на фоне онкологических или аутоиммунных заболеваний. Эта форма АО наиболее часто ассоциирована с В-клеточными заболеваниями. В абсолютном большинстве случаев первые клинические симптомы ПАО появляются после 40 лет. Для постановки диагноза необходимо сочетание типичных клинических симптомов со снижением функциональной активности С1-ИНГ. Также характерным признаком является снижение С4 компонента комплемента (приложение В). У некоторых пациентов снижение функциональной активности С1-ингибитора и С4 компонента комплемента могут быть зарегистрированы только во время АО. В 70 % случаев удается выявить снижение С1q и/или антитела к С1-ИНГ [11; 13; 158].

АО, вызванные приемом иАПФ, связаны с изменением метаболизма БК (замедление его разрушения). Данный вид АО должен быть заподозрен у пациентов, принимающих иАПФ, особенно в возрасте старше 65 лет. Женщины подвержены заболеванию чаще, чем мужчины. Первые АО на фоне приема иАПФ могут развиваться в период от нескольких недель до нескольких лет от начала терапии иАПФ. Любые иАПФ, а также блокаторы рецепторов ангиотензина могут вызвать АО. Типичной локализацией АО являются: лицо, голова, шея, язык; абдоминальные атаки менее характерны. Жизнеугрожающие АО составляют 25-39 % от всех АО, индуцированных приемом иАПФ. Для этого типа АО характерны нормальные уровни С1-ИНГ и его функциональной активности, С4 и С1q компонентов комплемента (приложение В). Диагноз может быть установлен на основании анамнестических данных о приеме иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина, а также после исключения других возможных причин АО (особенно НАО и ПАО) [11; 51; 125].

Кроме того, существуют АО, в развитии которых играют роль как медиаторы тучных клеток, так и БК [117], поэтому клинические симптомы являются важным, но не абсолютным маркером при проведении дифференциальной диагностики.

Помимо самих АО, проведения дифференциальной диагностики требуют другие симптомы НАО: абдоминальные атаки, маргинальная эритема. Клиническая картина абдоминальных атак очень похожа на синдром «острого живота». Существенно затрудняет диагностику НАО то, что практически половина пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ во время развития абдоминальной атаки не имеет клиники периферических АО. Более того, периферические АО у пациента с абдоминальными атаками могут отсутствовать даже в анамнезе [27]. Также абдоминальные атаки очень похожи на клинические проявления, наблюдаемые при Семейной средиземноморской лихорадке (ССЛ). ССЛ – сравнительно редкое, генетически обусловленное наследственное заболевание, проявляющееся периодически рецидивирующими серозитами, рецидивирующими лихорадками и относительно частым развитием амилоидоза. Если в результате приступа развивается воспаление серозной оболочки брюшной полости – перитонит, пациент будет страдать от сильных болей в животе. Описано несколько клинических случаев, когда симптомы НАО у пациентов были расценены как симптомы этого заболевания. Дифференциальная диагностика НАО (особенно, если в клинической картине преобладают абдоминальные атаки) и Семейной средиземноморской лихорадки может представлять собой непростую клиническую задачу (приложение Г) [31; 55; 116].

Маргинальную эритему необходимо отличать от крапивницы. Основным элементом сыпи при крапивнице является волдырь. В отличие от маргинальной эритемы волдыри, как правило, приподняты над кожей и их появление сопровождается зудом [100].

1.8. Лечение

Пациенту с НАО должна быть подобрана патогенетически обоснованная терапия для профилактики и купирования АО. Подбор терапии должен осуществляться, принимая во внимание индивидуальные особенности пациента, специфику доступности лечения и технической возможности его проведения с учетом социальной активности пациента. На фоне приема правильно подобранных препаратов можно добиться значительного снижения активности болезни и улучшения качества жизни пациента. При этом стандартная терапия антигистаминными препаратами, сГКС, эпинефрином неэффективна [15; 20].

В основе терапии НАО с дефицитом С1-ИНГ лежат три основных направления: ДСП, краткосрочная профилактика (КСП), купирование АО (приложение Д).

1.8.1. Купирование АО

Атаки при НАО с дефицитом С1-ИНГ непредсказуемы и потенциально фатальны. Должны быть купированы все АО, способные привести к асфиксии: АО гортани, языка, связочного аппарата и нёбной занавески, АО в области лица и шеи, тяжелые абдоминальные атаки, в ряде случаев тяжелые периферические АО (например, АО половых органов у мужчин). Данные АО могут привести к инвалидизации (осложнения длительной гипоксии головного мозга, наложение цистостомы при длительной обструкции мочевыводящих путей, наложение трахеостомы и др.) или смерти больных вследствие асфиксии [20; 43; 71; 88; 158]. Очень важно, чтобы препараты для купирования жизнеугрожающих и тяжелых АО были введены как можно раньше, так как позднее введение может привести к снижению эффективности терапии и развитию фатального исхода. Купирование

АО проводится без отмены ДСП [20; 29; 62; 65; 89; 158; 164]. Как уже было сказано выше, данная группа АО нечувствительна к использованию сГКС, антигистаминных средств и эпинефрина [58; 71].

Препараты, используемые для купирования АО (приложение Д), по механизму действия подразделяются на: донаторы С1-ИНГ (свежезамороженная плазма и концентрат ингибитора С1-эстеразы человека) и антагонисты брадикининовых рецепторов 2 типа (действуют на уровне блокады брадикининовых рецепторов). Приоритетным считается использование специализированных лекарств: концентрата ингибитора С1-эстеразы человека и антагониста брадикининовых рецепторов 2 типа – икатибанта [11; 65; 96; 97; 134; 158]. Оба препарата зарекомендовали себя как эффективные и безопасные средства для купирования АО [11; 20; 51; 58; 67]. В случае их отсутствия может быть использована свежезамороженная плазма [11; 63; 73; 135].

Икатибант – синтетический пептид, состоящий из 10 аминокислот, является высокоселективным антагонистом брадикининовых рецепторов 2 типа (B2R). Препарат предназначен для подкожного введения и производится в виде предзаполненного шприца, готового к использованию. Это является преимуществом лекарственного средства, так как его применение легко осуществимо в домашних условиях без технических ошибок, что делает возможным его раннее введение. Разовая доза составляет 30 мг для взрослых. В большинстве случаев однократного введения достаточно для купирования симптомов НАО с дефицитом С1-ИНГ. В случае недостаточной эффективности или рецидива НАО икатибант вводят повторно в дозе 30 мг через 6 часов. Если после повторного введения икатибанта симптомы НАО сохраняются или АО возник снова, третья доза препарата может быть введена еще через 6 часов. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу – 90 мг (3 инъекции). Икатибант может храниться при комнатной температуре и имеет высокий профиль безопасности и переносимости, однако, практически у всех пациентов отмечаются реакции в месте введения препарата: покраснение, волдыри, зуд, болезненность [11; 20; 34; 67]. Лекарственное средство зарегистрировано для

использования у взрослых пациентов и детей старше 2 лет [134; 163]. Описаны случаи успешного и безопасного применения у беременных женщин [11; 10; 152; 175].

Концентрат ингибитора С1-эстеразы человека – пастеризованный нанофильтрованный, полученный из плазмы человека, концентрат ингибитора С1-эстеразы. Производится в виде флаконов с лиофилизатом (в каждом флаконе 500 МЕ действующего вещества), который после восстановления вводят медленно внутривенно (в/в) из расчета 20 МЕ/кг массы тела. Возможно повторное введение в случае отсутствия эффекта или при недостаточном эффекте [11; 27; 51; 67; 158]. Несмотря на то, что это препарат, произведенный из донорской крови, не было описано ни одного случая передачи ВИЧ и вирусов гепатита В и С, ассоциированного с его введением, благодаря тому, что при его производстве используется многоступенчатая система тестирования и обработки плазмы [77; 145; 158; 169]. Ингибитор С1-эстеразы человека продемонстрировал свою высокую безопасность как в общей популяции пациентов [141], так и в отдельных особых группах: дети, подростки, беременные женщины, пожилые люди старше 65 лет [11; 20; 142; 143; 168]. Особое внимание было уделено сопряженности риска развития тромбоза. Было зарегистрировано всего два случая тромбоза (в обоих случаях у пациентов с предрасполагающими факторами) [141].

В мире зарегистрировано еще два специализированных препарата для купирования АО у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ: экаллантин и рекомбинантный С1-ИНГ. Экаллантин – ингибитор КК, зарегистрирован только в США для купирования приступов с двенадцатилетнего возраста. Механизм действия заключается в угнетении расщепления высокомолекулярного кининогена до БК, а также дальнейшей активации фактора XIIa свертывания крови, обрывая механизм положительной обратной связи, который ведет к дополнительному образованию КК. Экаллантин представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из 60 аминокислот, который получают путем экспрессии в штаммах дрожжей *Pichia pastoris*. Основной проблемой, связанной с

применением данного препарата, является высокая частота реакций гиперчувствительности, в том числе, анафилактических, которые регистрировались у 3–4 % пациентов, получавших данный препарат. Поэтому препарат должен вводиться только медицинским работником, должна быть обеспечена возможность оказания неотложной медицинской помощи в случае развития анафилаксии [50; 158].

Второй препарат – рекомбинантный С1-ИНГ – это единственный доступный рекомбинантный человеческий С1-ИНГ, получаемый из молока трансгенных кроликов. Механизм действия схож с таковым ингибитора С1-эстеразы человека. Он противопоказан пациентам с известной или предполагаемой аллергией на кроликов или продукты, содержащие антигены кроликов. Данные по безопасности препарата, полученные в контролируемых и неконтролируемых исследованиях, подтверждают его благоприятный профиль безопасности [158].

В случае отсутствия доступа к специализированным препаратам с целью купирования АО может быть использована свежемороженая плазма. Недостатком данной терапии является то, что плазма здорового донора не стандартизирована по содержанию С1-ИНГ, поэтому эффект от введения плазмы непредсказуем. Кроме того, описаны случаи усиления АО на фоне введения свежемороженой плазмы, так как в ней содержатся такие компоненты, как XII фактор свертывания крови, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген, переливание которых может потенцировать повышение уровня БК и, как следствие, усиление АО [9; 11; 20; 58; 170].

Каждый пациент с НАО должен быть обеспечен препаратами для купирования АО, у него на руках всегда должны быть препараты для купирования АО в количестве, достаточном для купирования не менее двух атак [15; 158]. Пациенты, а также, желательно, его родственники или опекуны должны быть обучены технике подкожного (в случае использования икатибанта) и/или внутривенного (в случае использования концентрата ингибитора С1-эстеразы человека) введения лекарств [20; 71; 118; 127; 136; 164].

1.8.2. Краткосрочная профилактика (КСП)

Инвазивные методы лечения (в том числе стоматологические манипуляции и оперативные вмешательства) и диагностики являются мощными триггерами развития АО, в том числе жизнеугрожающей локализации. АО, связанные с данными процедурами, обычно возникают в течение 48 часов [20; 158]. При отсутствии премедикации более чем у 1/3 пациентов после экстракции зуба может развиваться локальный АО, который способен привести к летальному исходу [41; 71; 139]. Также более чем в 30 % случаев наблюдается развитие АО после оперативного вмешательства без проведения КСП [147]. КСП подразумевает проведение адекватной подготовки к этим процедурам с помощью одного из вариантов: ингибитора С1-эстеразы человека, даназола и свежезамороженной плазмы, – и позволяет свести риск развития АО после них к минимуму (приложение Д) [1; 10; 20; 111; 138; 139; 147].

Препаратом первой линии для подготовки к плановым и срочным медицинским вмешательствам является ингибитор С1-эстеразы человека [158]. Он вводится внутривенно непосредственно перед процедурой в дозе 1000 МЕ взрослым пациентам или 15–30 МЕ/кг пациентам детского возраста как можно ближе к началу процедуры [10; 20; 99; 111; 138; 144; 145].

В случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы человека подготовка к оперативному вмешательству возможна с помощью препаратов второй линии: даназола [1; 10; 20; 97; 109; 145; 153] или свежезамороженной плазмы [1; 10; 20; 32; 70; 129]. Если пациент уже получает даназол в качестве ДСП, то дозу увеличивают в два раза от исходной с дальнейшим переходом на прежнюю дозу базисной терапии [1; 10; 20; 46; 97; 145]. Следует помнить, что аттенуированные андрогены имеют достаточно много побочных эффектов, и есть категории пациентов, для которых нежелательно назначение этих препаратов, несмотря на их эффективность: дети, беременные и кормящие женщины. Однако, короткие курсы даназола, как правило, не имеют клинически значимых последствий для

здоровья пациента [128]. Даназол не рекомендуется использовать в качестве метода КСП у беременных и кормящих женщин [8; 96; 156]. В настоящее время не рекомендуется использование ингибиторов фибринолиза (транексамовая кислота и аминокапроновая кислота для КСП [156].

Любая профилактическая премедикация (даже ингибитор С1-эстеразы человека) не исключает развития «прорывных» приступов, поэтому необходимо обеспечить возможность проведения реанимационных мероприятий, в частности, по восстановлению проходимости дыхательных путей и доступ к препаратам для купирования АО [8; 137; 146; 147].

Перед проведением медицинского вмешательства необходимо собрать информацию о лекарственных средствах, принимаемых пациентом: иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, эстрогенсодержащие препараты должны быть заменены на лекарства из других фармакологических групп [10; 90; 107; 158].

Гораздо чаще, чем с медицинскими вмешательствами, пациенты сталкиваются с бытовыми триггерными факторами: стрессовые ситуации (экзамен, переезд, личные переживания), менструации, инфекционные заболевания, укусы насекомых, физические нагрузки. Воздействие некоторых триггерных факторов нередко известно заранее, поэтому возможно к ним заранее подготовиться. При невозможности проведения профилактики концентратом ингибитора С1-эстеразы человека рекомендуется назначение даназола (или увеличение его дозы) по схеме, рекомендуемой для подготовки к медицинским манипуляциям. У некоторых пациентов (при доказанной ранее эффективности) возможно назначение или увеличение дозы транексамовой кислоты. Также считается эффективным назначение или удвоение дозы препарата на период инфекционных заболеваний (начиная с продромального этапа) [1; 10; 20; 58; 158].

1.8.3. Долгосрочная профилактика (ДСП)

Основная задача ДСП – уменьшение частоты и интенсивности атак и минимизация влияния заболевания на жизнь пациента [159]. Ранее в различных рекомендациях по ведению больных с НАО предпринимались попытки сформулировать четкие критерии для назначения ДСП [9; 48; 58; 114; 115]. На сегодняшний день применение критериев считается неактуальным. Решение о начале ДСП принимается для каждого пациента индивидуально, учитывая тяжесть течения заболевания (частота, сила и скорость развития АО), доступность квалифицированной медицинской помощи, влияние заболевания на качество жизни, наличие противопоказаний. Успешная ДСП требует высокой степени приверженности терапии, поэтому необходимо принимать во внимание предпочтения пациента (приложение Д) [9; 10; 107; 158].

В настоящее время мировым сообществом рекомендуется придерживаться следующих общих правил в отношении ДСП для пациентов с НАО [9; 81; 133; 158]:

1) терапия подбирается индивидуально в зависимости от особенностей течения заболевания, наличия противопоказаний, наличия технических возможностей для получения той или иной терапевтической опции; необходимо принимать во внимание предпочтения пациента;

2) оценивать эффективность ДСП, корректировать дозу и интервалы приема, а также оценивать ее необходимость следует на каждом визите, не реже 1 раза в год;

3) все пациенты, вне зависимости от выбранной схемы ведения, должны быть обеспечены препаратами для купирования АО, так как на сегодняшний день ни одна из схем ДСП не может обеспечить абсолютное отсутствие жизнеугрожающих АО;

4) ДСП не прерывается на время приема препаратов для КСП и для купирования АО;

5) критерием эффективности терапии может быть только самочувствие пациента, никакие из биомаркеров не могут быть использованы в качестве показателей;

6) антигистаминные препараты и сГКС неэффективны и не могут быть использованы в качестве ДСП АО;

7) контроль сопутствующей патологии;

8) запрещен прием эстрогенсодержащих препаратов, иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II [9].

Первыми для ДСП НАО в 70-х годах XX века стали применяться аттенуированные андрогены и антифибринолитики. В 1979 году был разработан первый препарат патогенетической терапии – ингибитор С1-эстеразы человека, полученный из крови здоровых доноров. Несмотря на то, что появление этих терапевтических опций стало безусловным прорывом в фармакотерапии НАО, поиск новых лекарственных средств на этом не закончился, а продолжился с акцентом на создание препаратов с более удобным путем и режимом введения: подкожным и пероральным. Так, недавно в мире были зарегистрированы концентрат ингибитора С1-эстеразы для подкожного введения [9; 151] и препарат ланаделумаб, представляющий собой моноклональное антитело к КК плазмы, также для подкожного введения (с апреля 2021 года зарегистрирован и в России) [153]. Кроме того, в последние годы все большее внимание уделяется прогестинам в качестве опции для ДСП НАО у молодых женщин [9; 37; 108; 120; 162]. Препараты, рекомендованные к использованию в качестве ДСП, представленные на российском рынке (приложение Д), включают в себя: даназол (аттенуированные андрогены), транексамовую кислоту (ингибиторы фибринолиза), ингибитор С1-эстеразы человека, ланаделумаб. Два последних препарата из перечисленных обладают лучшим профилем эффективности/безопасности [9; 177]. Однако, высокая стоимость ограничивает их широкое применение.

На российском фармакологическом рынке присутствует широкий спектр препаратов прогестеронового ряда: диеногест, дезогестрел, линэстренол.

На сегодняшний день накоплен большой опыт по применению аттенуированных андрогенов (в частности, даназола) у пациентов с НАО по результатам контролируемых и наблюдательных исследований. Однако применение их сопряжено с риском развития побочных эффектов [9; 36; 58; 115; 158]. Несмотря на более чем 40-летний опыт использования аттенуированных андрогенов у пациентов с НАО, механизм их действия до сих пор не ясен [42; 106]. На фармакологическом рынке России доступен только даназол в форме выпуска в виде капсул по 200 мг. Даназол назначают в стартовой дозе 400–600 мг в сутки до полного исчезновения симптомов, а затем постепенно снижают до минимальной, необходимой для отсутствия клинических проявлений заболевания. Возможна альтернативная схема: начало терапии с небольшой дозы лекарства с постепенным увеличением дозировки [9; 115]. В любом случае необходимо выявить и применять наименьшую эффективную дозу (приложение Д) [158].

Существенно ограничивает возможность использования аттенуированных андрогенов (особенно у детей и молодых женщин) широкий спектр побочных эффектов: себорея, акне, гирсутизм, набор массы тела, нарушение менструального цикла, вирилизация, гепатотоксичность, рабдомиолиз, полицитемия и многие другие [115].

Перед началом приема андрогенов следует оценить наличие абсолютных противопоказаний, провести клиническое обследование (приложение Е), а также уточнить список лекарств, применяемых пациентом. Рекомендуется с осторожностью назначать аттенуированные андрогены вместе с другими препаратами, обладающими гепатотоксичными свойствами, особенно со статинами. Категорически запрещено назначение аттенуированных андрогенов вместе с симвастатином. Даназол способен потенцировать эффект антикоагулянтов, повышать концентрацию карбамазепина, приводить к инсулинорезистентности, тем самым понижая эффективность противодиабетических препаратов [9; 58; 112], повышать уровень токсичности для почек циклоспорина и такролимуса [55].

Запрещено использование андрогенов в особых группах пациентов [158]. Даназол категорически запрещен для использования у беременных и кормящих женщин на весь период беременности и лактации, так как андрогены проникают и через плаценту, и в грудное молоко. К побочным эффектам аттенуированных андрогенов относятся маскулинизация плода женского пола, плацентарная недостаточность и задержка роста плода. Если пациентка с НАО, получающая в качестве базисной терапии даназол, планирует беременность, необходимо заранее подобрать другую стратегию ДСП [9; 58; 140; 158]. Применение андрогенов у детей и подростков также крайне нежелательно ввиду большого количества побочных эффектов. У детей андрогены способствуют маскулинизации и развитию гипогонадизма у мальчиков и нерегулярному менструальному циклу у девочек. Возможно негативное влияние на поведение. Может отмечаться снижение итогового роста вследствие преждевременного закрытия эпифизарных зон роста. Однако, в некоторых случаях, когда польза от приема препаратов превышает риск, возможно назначение андрогенов в дозе 2,5 мг/кг с последующей коррекцией терапии до минимальной эффективной дозы (максимальная однократная доза составляет 200 мг в сутки). Применение андрогенов у детей требует еще более тщательного контроля безопасности [9; 45; 58; 98; 158].

Транексамовая кислота (относится к группе ингибиторов фибринолиза) эффективна в качестве ДСП симптомов только у небольшого количества пациентов с НАО [161]. Однако, она обладает менее выраженными побочными эффектами в сравнении с даназолом. Предполагаемый механизм действия заключается в снижении потребления С1-ИНГ за счет ингибирования фибринолиза. Транексамовую кислоту назначают в стартовой дозе 4 г в сутки (разделенных на четыре приема) с последующим снижением до минимальной необходимой суточной дозы (приложение Д) [9; 25; 58; 114]. Этот препарат разрешен для назначения детям с трёх лет, беременным и кормящим женщинам [98; 99]. Основным неудобством, связанным с приемом транексамовой кислоты, является кратность приема 3–4 раза в день, при фасовке таблеток по 250 мг

пациенту может быть необходимо принимать до 16 таблеток в день. Поэтому необходимо перед началом терапии проводить тщательную подготовительную работу с пациентами (особенно взрослыми) во избежание низкой комплаентности. Кроме неудобного режима приема существенно ограничивают использование транексамовой кислоты частые нежелательные явления: тошнота, слабость, головокружение. Все пациенты, получающие этот препарат в качестве ДСП, должны быть обследованы перед назначением, а также проходить регулярные обследования в процессе терапии (приложение E) [9; 25; 58; 114].

Ингибитор С1-эстеразы и ланаделумаб в отличие от вышеописанных препаратов являются специализированными лекарственными средствами для ДСП НАО. Ингибитор С1-эстеразы человека является препаратом первой линии при подборе ДСП у беременных и кормящих женщин [98; 110; 158; 177]. Он влияет непосредственно на причину возникновения АО у пациентов с НАО, устраняя дефицит С1-ИНГ. Несмотря на то, что пока ингибитор С1-эстеразы человека официально не зарегистрирован для ДСП НАО [15], опубликовано большое количество клинических случаев, серий клинических случаев, а также не плацебо контролируемых исследований по успешному применению этого препарата для ДСП [9; 39; 40; 44; 64]. Для достижения наилучшего эффекта ингибитор С1-эстеразы человека следует вводить внутривенно два раза в неделю (доза подбирается индивидуально) [158]. Дозой-медианой может считаться 20 МЕ/кг массы тела два раза в неделю. Однако, для достижения желаемого эффекта может быть достаточно и меньшей дозы или, наоборот, понадобится значительно более высокая доза [64]. В 2017 году в мире была зарегистрирована форма ингибитора С1-эстеразы человека для подкожного введения. Исследования показали, что подкожное введение препарата два раза в неделю в дозе 40 МЕ/кг или 60 МЕ/кг массы тела обеспечивало хороший контроль над симптомами заболевания. Принимая во внимание, что пациенты с НАО нуждаются, как правило, в пожизненной ДСП, подкожный путь введения безусловно является предпочтительным по сравнению с внутривенным [9; 159].

В 2021 году в России (в мире в 2017 году) прошел регистрацию еще один специализированный препарат для ДСП НАО с дефицитом С1-ИНГ - ланаделумаб. Действующее вещество представляет собой моноклональные антитела к КК. Режим приема: один раз в две недели подкожно (в некоторых случаях достаточно одного раза в четыре недели). Препарат разрешен для использования у взрослых и детей с 12 лет. Проведенное в соответствии с современными мировыми требованиями клиническое испытание продемонстрировало высокую эффективность и хороший профиль безопасности ланаделумаба [33; 153; 177].

1.8.4. Прогестины (гестагены по АТХ классификации)

Прогестины – синтетические аналоги прогестерона. Прогестерон является природным гормоном, синтезируемым и высвобождаемым желтым телом яичника во время лютеиновой фазы. Термин «прогестагены» включает в себя прогестерон и прогестины (прогестагены = прогестерон + прогестины) [132; 148]. Прогестины представлены широким спектром различных молекул, которые принято разделять на структурно родственные прогестерону, структурно родственные тестостерону и структурно родственные спиролактону. Внутри этих групп есть деление на подгруппы в зависимости от особенностей строения молекул (приложение Ж).

Изначально прогестины были разработаны для поддержания беременности. На сегодняшний день прогестины также используются в акушерстве и гинекологии для терапии доброкачественных заболеваний молочных желез, нарушения менструального цикла, бесплодия, эндометриоза, маточных кровотечений, а также в качестве гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии [149].

На сегодняшний день опубликовано только небольшое количество серий клинических случаев и исследований [37; 165], демонстрирующих эффективность

прогестинов при НАО с дефицитом С1-ИНГ, тем не менее, прогестины включены в международные гайдлайны [71; 162].

Суммируя данные нескольких небольших публикаций, было отмечено улучшение течения заболевания у 62,5 % женщин на фоне терапии норгестриеноном [84; 98; 10; 171].

В 2007 году были опубликованы результаты исследования эффективности тиболона у восьми женщин с НАО. Пациентки были представительницами двух семей (три из одной семьи и пять из другой), их возраст варьировал в диапазоне 25–58 лет (две из них были в постменопаузе). За три месяца до начала исследования пациенткам была отменена ДСП даназолом, при возникновении АО пациентки использовали ингибитор С1-эстеразы человека. Тиболон был назначен в стартовой дозе 2,5 мг, при необходимости доза повышалась один раз в 3–6 недель до максимальной. Пациентки вели дневник три месяца до начала терапии и три месяца во время терапии тиболоном, в котором отмечали частоту и интенсивность АО, количество использованных ампул ингибитора С1-эстеразы человека, а также признаки андрогенизации (которые были в дальнейшем оценены по шкале Ferriman and Gallwey). Было отмечено значительное снижение частоты и интенсивности АО и потребности в скорпомощной терапии на фоне терапии тиболоном ($p \leq 0,001$). Интересно, что во время терапии тиболоном было отмечено небольшое повышение концентрации С1-ИНГ и значительное повышение концентрации его функциональной активности, у трёх пациенток его значение достигло нормального уровня ($p \leq 0,001$). За время наблюдения пациентки не жаловались на появление признаков андрогенизации [165].

В 2008 году были опубликованы данные ретроспективного исследования PRENAEAT, посвященного особенностям течения НАО с дефицитом С1-ИНГ у женщин. Отмечено улучшение симптомов НАО у 64 % пациенток на фоне приема прогестинов [61].

В опубликованном в 2012 году консенсусе по ведению женщин с НАО эксперты дополнили данные от вышеперечисленных исследований своим опытом по влиянию прогестинов на течение НАО у пациенток. Впервые был сделан

акцент на более выраженное положительное влияние прогестинов, обладающих сильными антигонадотропными свойствами (линестрол в дозе 10 мг, номегестрола ацетат – 5 мг, хлорамдиона ацетат – 10 мг), на клиническую картину заболевания. Интересно, что ципротерона ацетат был выделен как прогестин, ухудшающий течение НАО, несмотря на выраженный антигонадотропный эффект. По всей видимости, это было связано с сильными антиандрогенными свойствами препарата. Было отмечено, что использование внутриматочных устройств не только безопасно, но также может улучшить течение заболевания. Опыт экспертов показал, что использование посткоитальных контрацептивов, содержащих только прогестины, безопасно у пациенток с НАО [98].

В 2013 году были опубликованы результаты французского ретроспективного исследования, основной целью которого было сравнить частоту атак до приема прогестинов и на фоне их приема. Также исследователи собирали влияние прогестинов с разной антигонадотропной активностью на течение заболевания.

В исследовании приняло участие восемь французских центров. Было включено 55 пациенток с неаллергическими АО: 14 пациенток с НАО I типа, 2 пациентки с НАО II типа, 19 пациенток с НАО без дефицита C1-ИНГ (из них FXII-НАО – 10 пациенток) и еще 20 пациенток с идиопатическими АО (с АО, резистентными к терапии антигистаминными препаратами, чувствительными к терапии транексамовой кислотой и/или ухудшающимися на фоне терапии эстрогенсодержащими лекарственными средствами). В соответствии с активностью клинической картины пациентки были разделены на четыре группы: представительницы первой группы страдали от АО реже, чем один раз в месяц, представительницы второй группы – один раз в месяц, представительницы третьей группы – чаще, чем один раз в месяц, четвертой группы – один раз в неделю или чаще.

К препаратам с более низкой антигонадотропной активностью были отнесены прогестины, производные нортестостерона в низких дозах в виде таблеток: левоноргестрел, дезогестрел, норгестриенон, имплантат (дезогестрел), внутриматочное устройство (левоноргестрел). Из антигонадотропинов пациентки

принимали: линестрол (10 мг/сут), номегестрола ацетат (5 мг/сут) хлорамдиона ацетат (10 мг/сут). На момент назначения прогестинов пациентки получали ДСП (антифибринолитики и аттенуированные андрогены) по схеме, рекомендованной врачом, а также по необходимости получали икатибант и ингибитор С1-эстеразы человека для купирования АО.

В среднем курс приема прогестинсодержащего препарата составил $32,4 \pm 29$ месяцев. В целом, на фоне терапии снизилась интенсивность клинических проявлений заболевания у 45 из 55 пациенток (81,8 %). 20 из них не испытывали никаких симптомов заболевания на протяжении 3–72 месяцев (в среднем 18,3 месяца) и при этом не нуждались в использовании препаратов для ДСП (7 из них до этого получали ДСП). 25 пациенток (45,4 %) отметили частичное улучшение симптомов, 12 из них по-прежнему получали ДСП (одна пациентка – даназол, а все остальные – транексамовую кислоту). 7 пациенток (12,7 %) не отметили влияния прогестинов на течение заболевания.

Кроме того, исследование показало, что тип используемого прогестина имеет значение. 41 пациентка проходила курс лечения только одним прогестином: 24 получали только прогестины с низкой антигонадотропной активностью и 17 пациенток – антигонадотропины. Оставшиеся 14 пациенток имели опыт приема препаратов из обеих групп. На фоне приема прогестинов с высокой антигонадотропной активностью было отмечено улучшение 89,5 % случаев, а на фоне приема прогестинов с низкой антигонадотропной активностью – в 61,3 % случаев. Также в исследовании было отмечено, что прогестины одинаково хорошо продемонстрировали себя как у пациенток, у которых течение заболевания ухудшалось на фоне пубертатного периода и беременности, так и у остальных пациенток.

Немаловажно, что в исследовании не было зарегистрировано серьезных побочных эффектов на фоне приема прогестинов [37].

Точный механизм действия прогестинов при НАО (как и в случае с даназолом и транексамовой кислотой) на сегодняшний день неизвестен.

Воздействие прогестагенов на клетки и ткани человека происходит за счет их связывания с рецепторами из суперсемейства стероидных рецепторов (рисунок 3), прежде всего, с прогестероновыми рецепторами (ПР). Однако прогестагены способны взаимодействовать не только с ПР рецепторами, но и с андрогеновыми (АР), эстрогеновыми (ЭР), минералкортикоидными (МКР) и глюкокортикоидными рецепторами (ГКР). И, в зависимости от вида связи, прогестины могут обладать прогестероновыми, эстрогенными, антиэстрогенными, андрогенными, антиандрогенными свойствами (приложение Ж) [148]. Этот феномен основан на структурном сходстве прогестероновых, андрогеновых, глюкокортикоидных, эстрогеновых, минералкортикоидных рецепторов, так как они относятся к одному суперсемейству. Различные прогестины могут связывать один и более из этих рецепторов и иметь к ним разную аффинность. Разница во взаимодействии обусловлена нюансами строения конкретной молекулы.

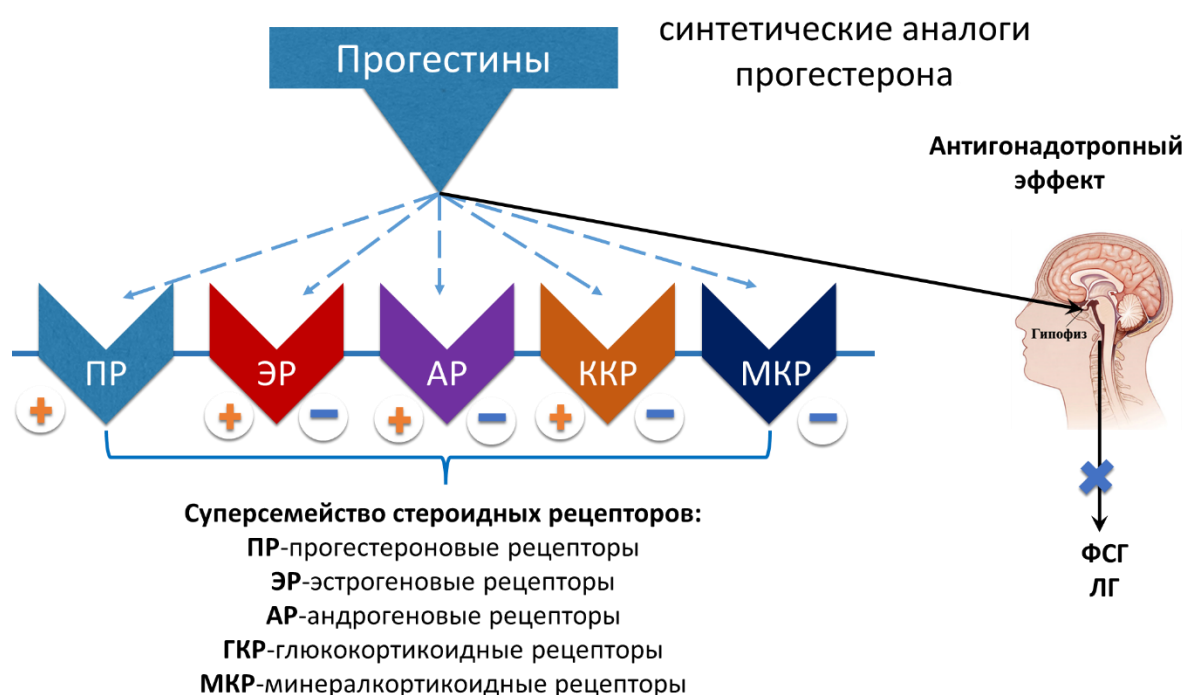


Рисунок 3 – Взаимодействие прогестагенов со стероидными рецепторами

Все прогестины обладают прогестагеновыми свойствами. Активизируя ПР гипофиза, большинство прогестагенов (за исключением дидрогестрона) способно

подавлять синтез гонадотропных гормонов: фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ). Таким образом, эти препараты оказывают антигонадотропное действие и являются антигонадотропинами [60; 61; 102].

Аттенуированные андрогены также обладают антигонадотропным действием и изначально предполагалось, что антигонадотропный эффект прогестинов обусловлен именно их андрогенными свойствами, однако позже были описаны прогестины (19-нортестостерон и 19-норпрогестерон), которые обладают слабыми андрогенными и выраженными антигонадотропными свойствами [154].

По степени выраженности антигонадотропного эффекта прогестины можно разделить на три группы:

1) прогестины, не обладающие антигонадотропными способностями:

– дидрогестрон;

2) прогестины, обладающие слабо выраженными антигонадотропными способностями [37; 98]:

– производные тестостерона в низких дозах: диеногест, дезогестрел, левоноргестрел, тиболон, линестрол (в дозе 0,5 мг/сут);

3) прогестины, обладающие выраженными антигонадотропными способностями:

– некоторые производные тестостерона в высоких дозах, линестрол в дозах 5-10 мг/сут, норэтистерон в дозах 5-10 мг/сут;

– ацетилированные прегнанты: медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, хлорамдиона ацетат, ципротерона ацетат;

– ацетилированные норпрегнаны: номегестрола ацетат.

Таким образом, прогестины неоднородны по своему влиянию на клетки и ткани человека. Предполагается, что наибольшим эффектом в отношении активности НАО должны обладать препараты с антигонадотропными, андрогенными и противоэстрогенными свойствами.

Прогестины хорошо переносятся, и на фоне их приема побочные эффекты развиваются нечасто. Наиболее часто женщины страдают от кровянистых выделений, которые могут быть регулярными и интермиттирующими, мажущими

или по типу небольших кровотечений. Также могут развиваться такие побочные эффекты, как акне, смена настроения, тошнота и рвота, головная боль, увеличение груди и ее повышенная чувствительности. Чаще всего эти симптомы беспокоят женщин в первые месяцы приема препаратов и проходят с течением времени. На сегодняшний день возможность развития рака молочных желез вследствие приема прогестинов не подтверждена исследованиями [37; 172].

Таким образом, прогестины, благодаря своей эффективности, удобному режиму приема, безопасности являются перспективным вариантом для ДСП НАО у молодых женщин. В России эти препараты никогда не использовались для лечения НАО и не входили ни в одни клинические рекомендации.

1.9. Заключение

Таким образом несмотря на то, что за последние десятилетия был накоплен существенный опыт по диагностике и ведению пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ, сформировалось представление о патогенезе заболевания, многие вопросы (предикторы тяжести течения заболевания, особенности течения НАО в разных возрастных группах и пациентов разных полов) остаются малоизученными. Расширению знаний о нозологии препятствует малое количество пациентов: в настоящее время мы имеем информацию об ограниченном числе наблюдений на узких географически ограниченных выборках больных. Поэтому, как в диагностике, так и в лечении остаётся множество нерешённых вопросов, требующих увеличения количества наблюдений [8].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (директор член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор М. Р. Хаитов) в отделении иммунопатологии взрослых (заведующая отделением доктор медицинских наук, профессор Т. В. Латышева) в период с 2016 по 2021 год.

Работа состоит из трех частей. Первая часть представляет собой комплексный анализ популяции пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ, состоящих в регистре отделения иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России [8]. Во второй части работы проведен анализ прогностической ценности выявленных мутаций в предсказании клинического течения НАО. Третья часть работы посвящена оценке эффективности и безопасности прогестинов в качестве опции для ДСП у женщин детородного возраста, страдающих НАО.

2.1. Исследуемые группы больных

В рамках эпидемиологического исследования были проанализированы все амбулаторные карты пациентов с диагнозом НАО в клинике Института иммунологии. Всего было проанализировано 228 амбулаторных карт пациентов с НАО, обращавшихся за медицинской помощью в отделение иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России с 1991 по 2020 год. В исследование было включено 194 пациента с диагнозом НАО с дефицитом С1-ИНГ, подтвержденным в соответствии с принятыми стандартами диагностики, из 124 мультиэтнических неродственных российских семей [17; 158; 175]. В исследование не были включены пациенты с 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 [24].

В исследование по поиску связи между генотипом и фенотипом было включено 144 пациента из 92 семей с НАО с дефицитом С1-ИНГ. В эту часть исследования были включены только те пациенты с НАО с дефицитом С1-ИНГ из первичной выборки пациентов, у которых была выявлена мутация в гене *SERPING1*, которая являлась патогенной или вероятно патогенной (только в случае наличия семейного анамнеза пациенты с вероятно патогенной мутацией включались в исследование) в соответствии с принятыми критериями [150].

В исследование по прогестинам включались пациенты с НАО с дефицитом С1-ИНГ из первичной выборки пациентов, которым была назначена терапия прогестинами.

2.2. Методы клинико-лабораторного обследования

2.2.1. Сбор анамнестических данных

Для сбора информации врачом-исследователем по каждому пациенту была разработана анкета-опросник, одобренная в ЛЭК. Анкета заполнялась врачом на основании данных амбулаторных карт:

- фамилия, имя, отчество (ФИО),
- дата рождения и возраст,
- пол,
- тип НАО,
- случаи смерти в семье от проявлений НАО,
- возраст появления первых симптомов,
- периферические АО в анамнезе,

- абдоминальные атаки в анамнезе,
- АО гортани в анамнезе,
- АО лица и шеи в анамнезе и другие проявления НАО в анамнезе,
- маргинальная эритема в анамнезе,
- ДСП (пациенту когда-либо в жизни проводилась ДСП).

Был проведен анализ амбулаторных карт отобранных пациентов, данные о пациентах вносились в общую базу данных. Если данные о пациенте были собраны более чем два года назад или данные были собраны не полностью, врач-исследователь проводил консультацию пациента для актуализации и дополнения информации [17].

2.2.2. Оценка степени тяжести заболевания

Для оценки степени тяжести заболевания у пациентов использовалась шкала Вугум 2011 (таблица 2) [121].

Таблица 2 – Шкала Вугум 2011 для оценки степени тяжести течения заболевания НАО

Признак	Баллы
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 АО (хотя бы однократно)	1
Абдоминальная атака (хотя бы однократно)	2
АО верхних дыхательных путей (хотя бы однократно)	2
Другие клинические проявления	1
ДСП (когда-либо в жизни)	1

2.2.3. Молекулярно-генетическое исследование

Молекулярно-генетическое исследование проводилось в лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н. П. Бочкова» (заведующий лабораторией доктор биологических наук, профессор Поляков Александр Владимирович, исполнитель Близнец Елена Александровна).

Для исследования использовались образцы венозной крови, взятые у больных с НАО с дефицитом С1-ИНГ.

Исследование гена *SERPING1* проводили с помощью прямого автоматического секвенирования кодирующих областей гена и экзон-интронных соединений.

Исследование заключалось в поиске мутации во всех экзонах гена *SERPING1* методами секвенирования по Сэнгеру и анализа количественной MLPA, а также в биоинформатическом анализе эффекта выявленных мутаций [4; 5; 24].

Все выявленные мутации были поделены на два функциональных типа: тяжелые и мягкие – в зависимости от степени повреждения белка, предсказанного биоинформатически. В первую группу были включены мутации, приводящие к выраженному повреждению белка (тяжелые): нонсенс-мутации, дефекты сайтов сплайсинга, мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания, крупные делеции, а также миссенс-мутация в позиции Arg466, которая приводит к повреждению реактивного центра белка С1-ИНГ и, как следствие, к выраженному снижению его функциональной активности (что характерно для НАО II типа). Во вторую группу были включены мутации, оказывающие менее выраженное повреждающее воздействие на белок (мягкие): миссенс-мутации гена *SERPING1* (кроме миссенс-мутации, приводящей к замене Arg466), мутации, изменяющие длину белка в рамке считывания [24; 94].

2.3. Методы лечения

Было проведено открытое несравнительное проспективное когортное исследование по оценке эффективности прогестинов у пациенток с НАО с дефицитом С1-ИНГ от 18 до 45 лет. Мы отбирали пациенток из общей выборки пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения.

Критерии включения:

- установленный диагноз НАО с дефицитом С1-ИНГ,
- женский пол,
- возраст пациентки от 18 до 45 лет,
- не менее одного АО в месяц любой локализации в период до начала терапии (в случае, если пациентка получала базисную терапию даназолом или транексамовой кислотой, этот критерий оценивался ретроспективно, на основании анамнестических данных о частоте атак до старта терапии даназолом или транексамовой кислотой),
- согласие пациентки использовать прогестины в качестве ДСП,
- отсутствие противопоказаний для назначения прогестинов по заключению гинеколога.

Критерии исключения:

- приём эстрогенсодержащих препаратов или иАПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II непосредственно перед стартом терапии (период после отмены препаратов не менее, чем один месяц) или во время терапии,
- противопоказания к приему прогестинов.

В исследование были включены как пациентки, не получающие ДСП, так и пациентки, принимающие даназол и транексамовую кислоту. На следующем этапе пациентки получали исчерпывающую информацию о терапии прогестинами. В случае согласия пациентки направлялись на консультацию к гинекологу. Пациенткам с отсутствующими противопоказаниями к приему прогестинов совместно с гинекологом подбирался прогестин для инициации терапии. После

консультации гинеколога пациентки были разделены на две группы: первая группа – пациентки с сопутствующей гинекологической патологией, вторая группа – пациентки без сопутствующей гинекологической патологии. Пациенткам из первой группы назначался прогестин для коррекции сопутствующего заболевания, пациентками из второй группы – прогестин-контрацептив.

Оценка эффективности и безопасности проводилась проспективно на основании данных амбулаторных карт, а также на основании данных, полученных врачом-исследователем при курации пациентки. В качестве критерия эффективности была выбрана частота рецидивов АО, которая оценивалась до начала терапии и на фоне приема препарата из группы прогестинов (таблица 3). В случае, если пациентка на протяжении периода наблюдения имела опыт применения нескольких разных прогестинов, в исследовании учитывался наиболее продолжительный период. Если пациентка получала другие лекарства для ДСП до начала использования прогестинов, то исходная частота АО оценивалась до начала этой терапии.

Таблица 3 – Метод оценки эффективности прогестинов

Результат приема препарата из группы прогестинов	Дополнительные критерии	Оценка результата
Не более чем 1–2 АО в год	Пациентка не принимает другие препараты для ДСП	Полная эффективность
Частота АО снизилась более, чем в два раза по сравнению с исходной частотой		Частичная эффективность
Частота АО не снизилась или снизилась менее, чем в два раза по сравнению с исходной частотой		Нет эффекта

Если пациентка получала какую-либо ДСП до старта терапии прогестинами, фиксировались следующие показатели: препарат, режим приема, нежелательные явления, процесс перехода с данной терапии на прогестины, частота АО после назначения прогестинов.

С целью оценки безопасности фиксировались все нежелательные явления на фоне терапии прогестинами.

2.4. Метод статистической обработки

Был выполнен описательный и сравнительный статистический анализ данных, результаты представлены в виде сводных таблиц и графиков. Данные были оценены с помощью программного обеспечения для статистической обработки данных, включая IBM SPSS Statistics, MS Excel. При сравнительном анализе использовались непараметрические методы. Для проверки гипотез о наличии корреляции использовался критерий Спирмена. Для проверки гипотезы количественных данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Анализ номинативных данных проводился с помощью анализа сопряжённости, используя критерий хи-квадрат Пирсона. Для таблиц сопряжённости 2×2 с малыми числами использовался точный критерий Фишера. Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$ [17].

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

3.1. Результаты общего анализа популяции пациентов с НАО

В исследование было включено 194 пациента с НАО с дефицитом С1-ИНГ (таблица 4), из них 59 пациентов мужского пола (30 %) и 135 пациентов женского пола (70 %). Средний возраст пациентов – 35 ± 17 лет (мода – 38 лет, медиана – 34,5 года). Среди включенных пациентов у 173 человек был диагностирован НАО I тип (89 %), у 21 человека – НАО II тип (11 %). 13 включенных пациентов (7 %) не имели клинических проявлений заболевания при наличии диагностики значимого снижения уровня С1-ИНГ и/или его функциональной активности (все эти пациенты были родственниками пациентов с подтвержденным диагнозом НАО). У большинства пациентов ($n = 181$) на момент включения в исследование уже отмечались симптомы заболевания, из них у 144 пациентов прослеживался семейный анамнез (74 %). При этом у 42 пациентов (21 %) хотя бы один родственник погиб от проявлений НАО [17–19; 112].

Таблица 4 – Эпидемиологические данные пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ ($n = 194$)

Показатель	Значение
Количество пациентов (n)	194
Семьи (n)	125
Пациенты на доклинической стадии (%)	7 %
НАО I тип (%)	89 %
НАО II тип (%)	11 %
Мужской пол (%)	30 %
Женский пол (%)	70 %
Средний возраст (лет)	35 ± 17
Семейный анамнез (%)	74 %
Смерть родственника от АО гортани (%)	22 %

У 86 % пациентов (155 из 181 пациента) 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 (рисунок 4). Изолированные периферические АО были стартовым симптомом у 103 пациентов (56,9 %), изолированные абдоминальные атаки – у 57 пациентов (31,5 %), оба симптома – у 19 пациентов (10,5 %), у двух пациентов (1,1 %) заболевание манифестировало с АО верхних дыхательных путей [17; 18].

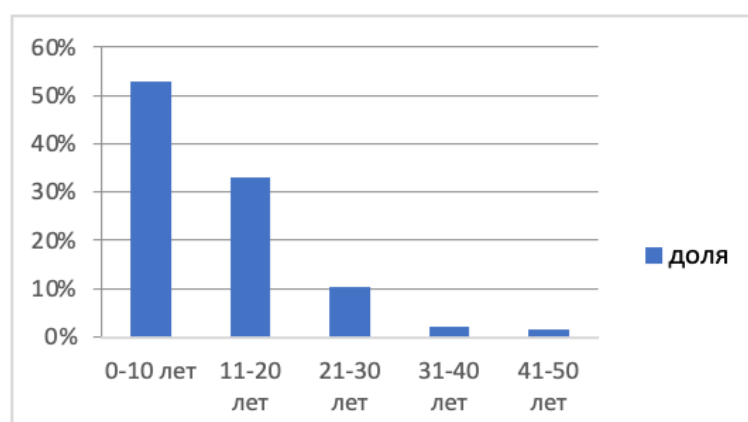


Рисунок 4 – Возраст появления первых симптомов (n = 181)

Наиболее часто наблюдаемым симптомом у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ являются рецидивирующие периферические АО (98 %). Вторым по частоте симптомом являются абдоминальные атаки: от них страдают около 86 % пациентов, при этом необоснованные хирургические вмешательства были проведены 20 % пациентов. АО мягких тканей лица и шеи также распространенный симптом среди наших пациентов (86 %). Хотя бы с одним АО верхних дыхательных путей в своей жизни столкнулось 49 % пациентов (4 % пациентов проводилась трахеостомия и/или коникотомия хотя бы один раз в жизни). Симптомы маргинальной эритемы отмечались только у 17 % пациентов. В течение хотя бы непродолжительного периода нуждались в проведении ДСП 79 % пациентов (таблица 5) [17; 18].

Таблица 5 – Наиболее частые клинические проявления (n = 181)

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

Средняя задержка постановки диагноза (учитывались данные только пациентов с клиническими проявлениями) – $17,5 \pm 11,24$ лет (рисунок 5). 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 больше задержка): $rS = 0,689, p < 0,001$.



Рисунок 5 – Задержка постановки диагноза НАО с дефицитом С1-ИНГ (n = 181)

С целью выявления предикторов тяжелого течения НАО с дефицитом С1-ИНГ мы исследовали возраст пациентов (на момент включения в исследование) в качестве возможного фактора, модифицирующего болезнь (рисунок 6). Выявлена следующая закономерность: чем старше пациент, тем чаще встречаются АО гортани ($p < 0,001$, U-критерий Манна-Уитни), АО лица и шеи ($p < 0,001$, U-критерий Манна-Уитни), абдоминальные атаки ($p = 0,031$, U-критерий Манна-Уитни).

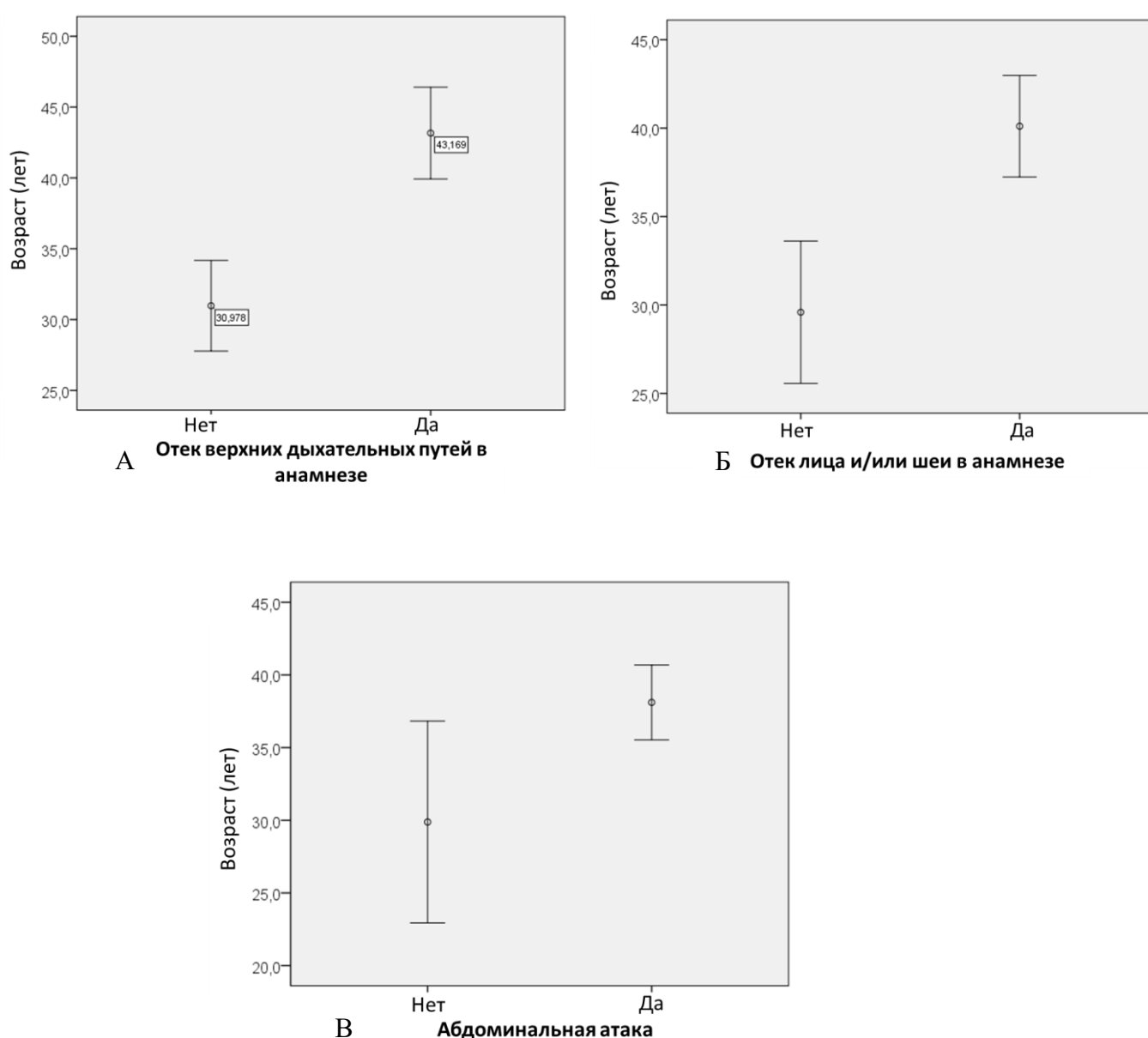


Рисунок 6 – Зависимость клинических симптомов от возраста

Учитывая, что причиной смерти у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ являются АО гортани, мы провели отдельный поиск возможных предикторов (кроме возраста пациента) развития данного состояния. При исследовании наличия связи между АО верхних дыхательных путей и различными демографическими и клиническими показателями было дополнительно выявлено наличие связи между фактом наличия АО верхних дыхательных путей и наличием в анамнезе АО лица и шеи и абдоминальных атак (таблица 6).

Таблица 6 – Связь АО верхних дыхательных путей с различными демографическими и клиническими показателями

Демографический или клинический показатель	P
Тип НАО	0,769 ¹
Пол	0,738 ¹
АО 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
¹ Хи-квадрат; ² U-критерий Манна-Уитни	

Чтобы снизить вероятность получения ложных результатов из-за влияния возрастного фактора (учитывая, что мы выявили наличие значимой связи между возрастом и АО верхних дыхательных путей, 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 [30]. Мы построили биномиальную модель на основе предполагаемых влияющих параметров: возраста, наличия абдоминальных атак и АО лица и шеи. При анализе обнаружено, что влияние абдоминальных атак не является статистически значимым на уровне 95 %. Таким образом, на увеличение вероятности появления АО гортани влияет возраст

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

При стратификации исследуемой группы пациентов на возрастные группы (рисунок 7) отмечается значительное большее количество пациентов, перенесших хотя бы однажды АО гортани в более старших возрастных группах, чем в младших ($p < 0,001$) [17; 112].

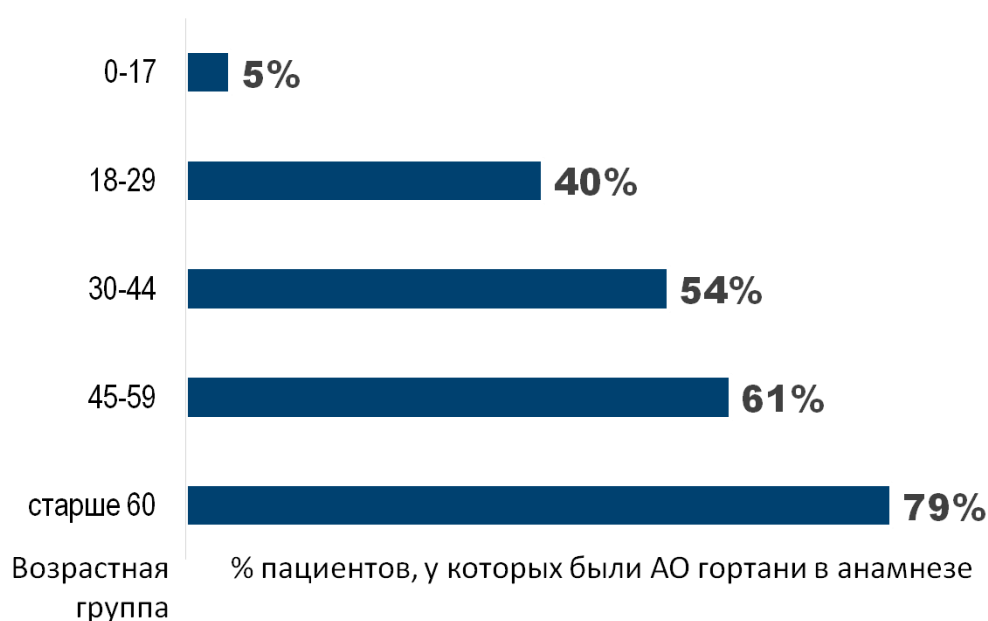


Рисунок 7 – Наличие АО гортани у пациентов в разных возрастных группах

Мы также провели анализ факторов, влияющих на принятие решения о назначении препаратов для ДСП. Пациентам, у которых в анамнезе есть АО лица, значительно чаще назначались препараты для ДСП ($p = 0,02$). Аналогично для АО верхних дыхательных путей ($p = 0,015$, Хи-квадрат Пирсона) и абдоминальных атак ($p = 0,012$, Хи-квадрат Пирсона).

Средний возраст пациентов, которые хотя бы непродолжительный период уже принимали препараты для ДСП (40,1 года), значительно выше среднего возраста тех пациентов, которые не имели такого опыта (25,1 года) ($p < 0,001$, U-критерий Манна-Уитни) [17].

3.2. Результаты сравнительного анализа течения НАО с дефицитом С1-ИНГ в группах пациентов детского и взрослого возраста

Нами было проведено сравнение различных аспектов течения заболевания НАО с дефицитом С1-ИНГ в группах пациентов детского и взрослого возраста (таблица 7).

Таблица 7 – Сравнение течения заболевания НАО с дефицитом С1-ИНГ в группах пациентов детского и взрослого возраста

Признак	Дети	Взрослые	P
Количество пациентов (n)	31	163	
Средний возраст (лет)	10,8 ± 4,4	40,0 ± 14,6	
Количество пациентов с клиническими проявлениями (n/%)	20 / 65 %	161 / 99 %	< 0,001 ¹
Средний возраст фиксации первых симптомов заболевания (лет)	4,3 ± 3,02	12,3 ± 8,77	< 0,001 ²
Средняя задержка в постановке диагноза (лет)	3 ± 3,4	19 ± 13	< 0,001 ²
Периферические АО	100 %	98 %	1,0 ¹
Абдоминальные атаки	65 %	89 %	0,09 ¹
АО лица и шеи	50 %	73 %	0,66 ¹
АО верхних дыхательных путей	5 %	55 %	< 0,001 ¹
Маргинальная эритема	15 %	17 %	1,0 ¹
ДСП	35 %	84 %	< 0,001 ¹
Выгум 2011	6	7	0,05 ²
¹ точный тест Фишера; ² U-критерий Манна-Уитни			

Среди детей был отмечен высокий процент бессимптомного течения заболевания – 35 %, среди взрослых пациентов клинических проявлений заболевания нет лишь у 1 %, эта разница является статистически значимой ($p < 0,001$). Средний возраст фиксации первых клинических симптомов у детей значительно ниже, чем у взрослых: $4,3 \pm 3,02$ года и $12,3 \pm 8,77$ года

соответственно ($p < 0,001$). Средний период задержки в постановке диагноза у детей ($3 \pm 3,4$ года) также значительно меньше, чем у взрослых (19 ± 13 лет) ($p < 0,001$; U-критерий Манна-Уитни).

Не было 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 ($p < 0,001$) и абдоминальных атак ($p = 0,09$). Только у одного ребенка был отмечен АО верхних дыхательных путей. В ДСП нуждалось (хотя бы один период в жизни) 85 % взрослых и 35 % детей, эта разница является статистически значимой ($p < 0,001$). Общая тяжесть заболевания (шкала Вугит 2011) у детей варьировала от 4 до 10 баллов (в среднем – 6,0), у взрослых – от 1 до 10 баллов (в среднем – 7,1). Таким образом, у взрослых пациентов отмечается значительно более тяжелое течение заболевания по сравнению с детьми ($p = 0,05$) [17].

3.3. Результаты сравнительного анализа течения НАО с дефицитом С1-ИНГ в группах пациентов мужского и женского пола

Мы также сравнили особенности течения заболевания НАО в группах пациентов мужского и женского пола (таблица 8). Среди пациентов мужского пола был отмечен высокий процент бессимптомного течения заболевания – 12 %, среди 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 $10,9 \pm 10,4$ лет, а у пациентов женского пола – $11,6 \pm 7,9$ лет, что не является статистически значимым различием ($p = 0,142$, U-критерий Манна-Уитни). Средняя задержка постановки диагноза у мужчин ($14,3 \pm 11,7$ года) значительно

меньше, чем у женщин ($18,9 \pm 13,7$ лет) ($p = 0,04$, U-критерий Манна-Уитни). Не было выявлено статистически значимой связи между группой пациентов по полу 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 ДСП (77 % у пациентов мужского пола и 78 % у пациентов женского пола). Общая тяжесть заболевания у мужчин варьировала от 3 до 10 баллов (в среднем – 7,0), у женщин – от 1 до 10 баллов (в среднем – 7,7). Однако, статистически значимой разницы между двумя группами выявлено не было ($p = 0,851$, U-критерий Манна-Уитни) [17].

Таблица 8 – Сравнение течения заболевания НАО с дефицитом С1-ИНГ в группах пациентов мужского и женского пола

Признак	Пациенты мужского пола	Пациенты женского пола	P
Количество пациентов (n)	59	135	
Средний возраст (лет)	$32,6 \pm 18,2$	$36,6 \pm 15,9$	0,426
Количество пациентов без клинических проявлений заболевания (%)	12 %	2 %	0,068
Средний возраст появления первых симптомов заболевания (лет)	$10,9 \pm 10,5$	$11,6 \pm 7,9$	0,142
Средняя задержка в постановке диагноза	$14,3 \pm 11,7$	$18,9 \pm 13,7$	0,04
Периферические АО	98 %	95 %	1
Абдоминальные атаки	83 %	86 %	0,387
АО лица и шеи	65 %	70 %	0,372
АО верхних дыхательных путей	50 %	48 %	0,887
Маргинальная эритема	12%	19 %	0,205
ДСП	77 %	78 %	0,662
Средний показатель по шкале Вугум 2011	7,0	7,7	0,851

3.4. Результаты исследования связи между генотипом и фенотипом

В исследуемой группе у 144 пациентов из 92 семей идентифицирована 71 различная мутация, все мутации в гетерозиготном состоянии. 50 мутаций (70 %) были отнесены к тяжелым, 21 мутация (30 %) – к мягким мутациям (таблица 9). В одной семье, состоящей из двух пациентов, было выявлено носительство одновременно двух причинно-значимых для НАО миссенс-мутаций (с.971Т>А и с.998С>А) на одной хромосоме. Указанные мутации в данной работе классифицированы как мягкие.

Таблица 9 – Распределение мутаций в гене *SERPING1* по группам

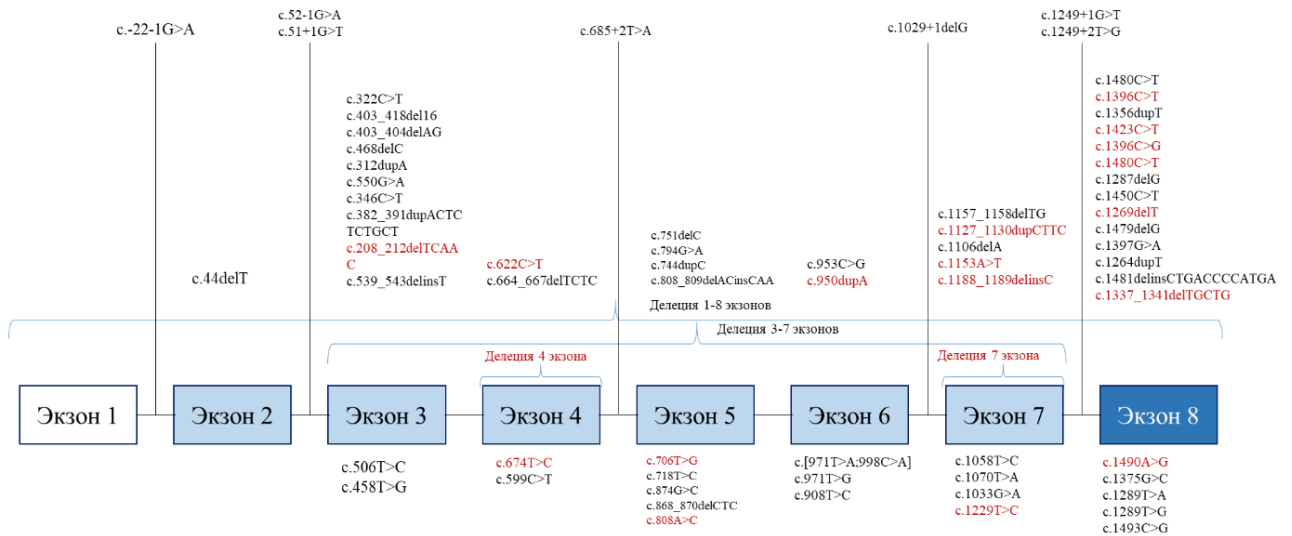
Группа	Варианты мутаций	Количество пациентов	Дети/взрослые
Тяжелые	нонсенс-мутации; дефекты сайтов сплайсинга; мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания; крупные делеции; миссенс-мутация в позиции Arg466	106	18/88
Мягкие	миссенс-мутации гена <i>SERPING1</i> (кроме миссенс-мутации, приводящей к замене Arg466); мутации, изменяющие длину белка в рамке считывания	25	0/25

Распределение выявленных мутаций по гену представлено на рисунке 8. Чаще всего мутации встречались в экзоне 8 (27 %), экзоне 3 (17 %), экзоне 7 (14 %), экзоне 5 (13 %) [83].

С целью оценки потенциальной летальности тяжелых и мягких мутаций мы проанализировали для каждой отдельной мутации наличие хотя бы одного известного смертельного случая от АО гортани хотя бы в одной семье с такой

мутацией. Всего при 19 мутациях был зафиксирован хотя бы один летальный исход (на рисунке 8 эти мутации выделены красным цветом). Однако, не было подтверждено наличия связи между группой мутации и возможностью летального исхода (точный тест Фишера $p = 0,776$).

Тяжелые мутации



Мягкие мутации

Примечание – Красным выделены мутации, при которых хотя бы в 1 семье был зафиксирован хотя бы один летальный исход

Рисунок 8 – Локализация выявленных мутаций в гене *SERPING1* в исследуемой группе (71 мутация)

Из 144 пациентов, включенных в исследование, у 113 пациентов (78 %) были выявлены тяжелые мутации, а у 31 пациента (22 %) – мягкие. В исследование были включены как взрослые пациенты – 115 человек (80 %), так и дети – 29 человек (20 %). Большую часть описываемой выборки составили пациенты с клиническими проявлениями заболевания – 131 человек (91 %). 13 из включенных пациентов (9 %) не имели клинических проявлений заболевания при наличии выявленной мутации, все они являлись родственниками пациентов с подтвержденным диагнозом НАО с дефицитом С1-ИНГ (доклиническая стадия при выявленной мутации). Таких пациентов было значительно больше ($p = 0,024$,

хи-квадрат) в группе больных с мягкими мутациями (19,3 %), чем в группе с тяжелыми мутациями (6,2 %). Более того, среди пациентов с мягкими мутациями все включенные дети были на доклинической стадии заболевания, и среди взрослых было два пациента, у которых еще не произошел дебют заболевания. Пациенты на доклинической стадии заболевания были исключены из дальнейшего исследования, характеристики пациентов с клиническими симптомами представлены в таблице 10 [83].

Таблица 10 – Сравнение демографических и клинических параметров у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ с тяжелыми и мягкими мутациями

	Все пациенты	Тяжелые мутации	Мягкие мутации	Р
Всего	131	106	25	
Взрослые	113	83 %	100 %	0,023 ¹
Дети	18	17 %	0 %	
Мужской пол	33	26 %	20 %	0,614 ¹
Женский пол	98	74 %	80 %	
I тип	116	88 %	92 %	0,735 ¹
II тип	15	12 %	8 %	
Семейного анамнеза нет	36	25 %	40 %	0,138 ¹
Семейный анамнез есть	95	75 %	60 %	
Средний возраст пациентов на момент исследования (лет)	34,76	34,46	36,00	0,697 ²
¹ Хи-квадрат; ² U-критерий Манна-Уитни				

При проверке наличия статистически значимых различий в двух исследуемых группах пациентов по отдельным клиническим параметрам (таблица 11), мы выявили, что периферические АО встречались значительно чаще среди пациентов с тяжелыми мутациями. Нам не удалось выявить наличие различий в двух группах по другим отдельным клиническим параметрам: абдоминальные атаки, АО лица и/или шеи, АО гортани, маргинальная эритема, необоснованные хирургические вмешательства в анамнезе, потребность в ДСП. Также не удалось

подтвердить различие в двух группах по формированию полной клинической триады (периферические АО, абдоминальные атаки, АО гортани) [83].

Таблица 11 – Сравнение отдельных клинических признаков у пациентов с тяжелыми и мягкими мутациями в гене *SERPING1*

	Пациенты с тяжелыми мутациями (n = 106)	Пациенты с мягкими мутациями (n = 25)	P-value (точный тест Фишера)
Периферические АО	100 %	92 %	0,035
Абдоминальные атаки	86 %	80 %	0,536
АО лица и шеи	65 %	72 %	0,640
АО гортани	49 %	48 %	1,0
Маргинальная эритема	16 %	24 %	0,383
Триада симптомов	43 %	36 %	0,653
ДСП	75 %	80 %	0,795

Средний возраст дебюта заболевания ниже в группе пациентов с тяжелыми мутациями, чем в группе пациентов с легкими мутациями (рисунок 9): 10 и 13,8 лет соответственно, разница статистически значима ($p = 0,043$) [83].

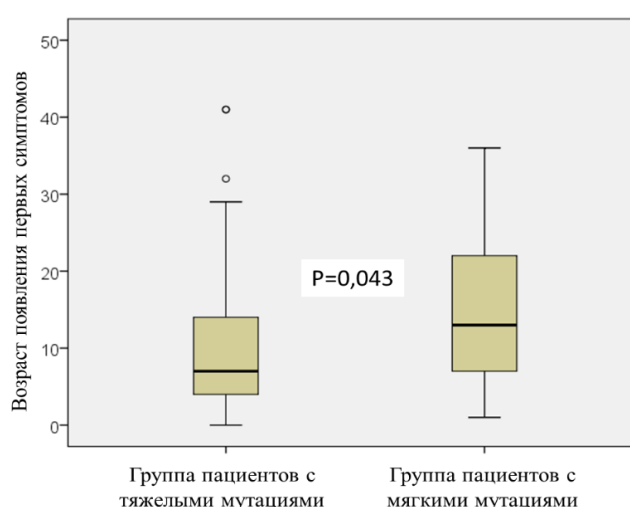


Рисунок 9 – Сравнение возраста дебюта НАО с дефицитом С1-ИНГ в группах пациентов с тяжелыми и мягкими мутациями

3.5. Результаты исследования по оценке эффективности и безопасности прогестинов в качестве метода долгосрочной профилактики АО у пациенток с НАО с дефицитом С1-ИНГ в возрасте от 18 до 45 лет

В исследование эффективности и безопасности применения прогестинов для ДСП было включено 25 пациенток (информация обо всех пациентках представлена в Приложении И) с НАО с дефицитом С1-ИНГ (I тип – 84 %, II тип – 16 %) из общей выборки пациентов, средний возраст пациенток $29,24 \pm 6,8$ лет. Отобраным пациенткам назначался препарат из группы прогестинов (диеногест 2 мг, дезогестрел 75 мг, линэстренол 5 мг) не менее чем два месяца. 20 пациенток (80 %) принимали дезогестрел 75 мкг/сут, 7 пациенток (28 %) – диеногест 2 мг/сут, 6 пациенток (24 %) – линэстренол 5 мг/сут. 7 пациенток (28 %) имели опыт использования нескольких прогестинов.

3.5.1. Описание назначения терапии

Во всех случаях назначение прогестинов согласовывались с гинекологом. Диеногест 2 мг/сут был выбран на первом этапе подбора терапии у тех пациенток, у которых были гинекологические заболевания, являющиеся показанием к приему данного препарата по оценке гинеколога (пациентки № 7, 8, 14, 17, 20). Линэстренол был выбран стартовым препаратом у пациенток № 2, 9, 10, 15, 18 (у пациенток № 2, 9, 10, 15 в связи с переводом с даназола, у пациентки № 18 по гинекологическим показаниям – миома матки). Дезогестрел 75 мкг был выбран препаратом для старта терапии у всех остальных пациенток (у них не было прямых гинекологических показаний, поэтому был выбран прогестин, являющийся контрацептивом).

7/25 пациенток (28 %) имели опыт использования нескольких прогестинов (пациентки № 2, 6, 7, 8, 9, 11, 13). Пациентке № 2 на протяжении нескольких лет предпринималась попытка подбора терапии разными прогестинами. У данной пациентки отмечалось крайне тяжелое течение НАО на протяжении последних 20 лет (еженедельные абдоминальные атаки 9–10 баллов по визуальной аналоговой шкале боли). До начала терапии прогестинами был оценен эффект от транексамовой кислоты 4 г/сут – без эффекта, даназола 200 мг/сут – без эффекта (кроме того, на фоне терапии даназолом развилось маточное кровотечение). Под контролем гинеколога проводился подбор прогестинов. Дезогестрел 75 мкг в сутки и линэстренол 5 мг в сутки пациентка принимала без эффекта по три месяца. Неполный эффект был отмечен на фоне диеногеста, который она получала на протяжении 18 месяцев. В дальнейшем было отмечено ускользание терапевтического эффекта.

Пациенткам № 6, 11, 13 изначально был назначен препарат (не было гинекологических показаний, поэтому был выбран контрацептив) дезогестрел 75 мкг в сутки. Пациентки № 6 и № 11 получали данную терапию на протяжении четырёх и трёх месяцев соответственно без эффекта и были переведены на терапию линэстренолом 5 мг, от которой был отмечен полный эффект (не более 1–2 атак в год). Данную терапию пациентка № 6 продолжает получать 42 месяца, а пациентка № 11 получала 18 месяцев (окончила прием в связи с планирующейся беременностью) под контролем гинеколога и аллерголога-иммунолога. Пациентка № 3 получала сначала терапию дезогестрелом четыре месяца с частичным эффектом, а затем была переведена на терапию линэстренолом 5 мг/сут (с целью достижения полного контроля), однако на фоне обоих препаратов отмечался частичный контроль заболевания. От терапии пациентка отказалась в связи с планирующейся беременностью.

Пациенткам № 7 и № 8 изначально в связи с наличием гинекологической патологии (пациентка № 7 – аденомиоз матки, маточные кровотечения; пациентка № 8 – эндометриоз) был назначен препарат диеногест 2 мг. Пациентка № 7 получала терапию диеногестом два месяца без эффекта, затем была переведена

на терапию дезогестрелом 75 мкг, которую также получала два месяца без эффекта. От оценки эффективности других прогестинов решено было воздержаться по рекомендации гинеколога. У пациентки № 8 был отмечен полный регресс симптомов НАО на терапии диеногестом, а также компенсация сопутствующей гинекологической патологии. Через пять месяцев переведена с терапии диеногестом 2 мг/сут на терапию дезогестрелом 75 мкг/сут по рекомендации гинеколога.

Пациентке № 9 на первом этапе подбора терапии был назначен линэстренол 5 мг/сут (в связи с тем, что она находилась на терапии даназолом 200 мг/сут с хорошим эффектом, а до этого отмечалось тяжелое течение заболевания). Данную терапию пациентка принимала два месяца с полным эффектом, однако были зарегистрированы побочные эффекты: набор массы тела, акне, перемены настроения, фурункулы, в связи с чем пациентка была переведена на терапию дезогестрелом 75 мкг в сутки также с полным эффектом.

3.5.2. Результаты исследования по оценке эффективности

На первом этапе оценки эффективности прогестинов была определена общая эффективность фармакологической группы для данной нозологии (в случае, если женщина за период наблюдения использовала несколько прогестинов для оценки общей эффективности, выбирался самый продолжительный курс). В среднем пациентки принимали препарат $21,52 \pm 18,22$ месяцев (минимально два месяца, максимально 60 месяцев). 11/25 пациенток (44 %) отметили практически полное исчезновение симптомов НАО на фоне терапии прогестинами (то есть на фоне терапии препаратом из данной группы АО рецидивировали не чаще 1–2 раз в год), 6/25 пациенток (24 %) отметили частичное облегчение симптомов, 8/25 пациенток (32 %) не отметили эффекта от приема препаратов (рисунок 10). Таким образом, частичная или полная эффективность была отмечена у 17/25 пациенток – 68 %.

Очень важно, что ни одна из пациенток, у которых был отмечен частичный или полный эффект от прогестинов, для достижения эффекта не нуждалась в приеме других лекарств для ДСП. Ни у одной из пациенток не было отмечено учащения АО на фоне терапии прогестинами, однако две пациентки отметили изменения характера АО на фоне терапии: периферические АО сменились на абдоминальные атаки.

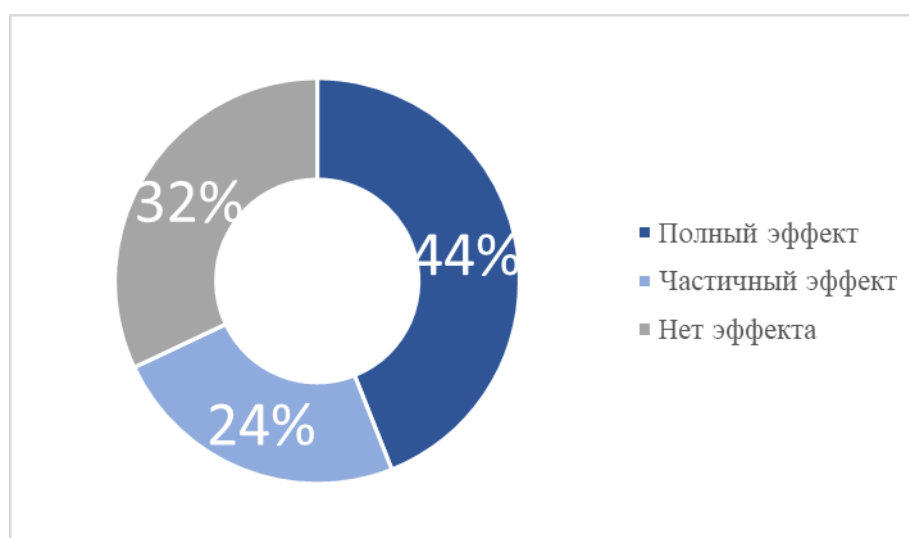


Рисунок 10 – Оценка эффективности прогестинов в качестве метода ДСП у пациенток с НАО с дефицитом С1-ИНГ детородного возраста (18–45 лет) (n = 25)

На втором этапе оценки эффективности прогестинов была определена эффективность отдельных прогестинов, используемых для ДСП НАО с дефицитом С1-ИНГ у молодых женщин. Результаты сравнения представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Эффективность отдельных прогестинов в качестве препаратов для ДСП у женщин с НАО с дефицитом С1-ИНГ

	Дезогестрел 75 мкг/сут	Диеногест 2 мг/сут	Линэстренол 5 мг/сут
Количество пациенток (n)	20	6	7

Продолжение Таблицы 12

	Дезогестрел 75 мкг/сут	Диеногест 2 мг/сут	Линэстренол 5 мг/сут
Продолжительность приема (месяцы)	17,6 ± 14,98	15,67 ± 12	17 ± 13,14
Полная эффективность	30 %	50 %	57,1 %
Частичная эффективность	20 %	33,3 %	14,3 %
Нет эффекта	50 %	16,7 %	28,6 %

3.5.3. Результаты исследования по оценке безопасности

На фоне терапии прогестинами наиболее распространенным нежелательным явлением (НЯ) были нерегулярные менструальные кровотечения, которые отмечались у 10 пациенток (40 %), также отмечалось повышение массы тела у семи пациенток (28 %), акне – у пяти пациенток (20 %), изменения настроения – у четырех пациенток (20 %), тошнота – у трех пациенток (12 %), гирсутизм – у одной пациентки (4 %), кожный зуд – у одной пациентки (4 %), единичные фурункулы – у одной пациентки (4 %), повышение температуры тела до 37,2 °С – у одной пациентки (4 %). Ни одно из данных НЯ не было расценено как серьезное.

Четыре пациентки отказались от приема прогестинов из-за развившихся НЯ, при этом у трех из них отмечался частичный или полный эффект от терапии.

Четыре пациентки, использовавшие прогестины (пациентки № 11, 13, 15, 16), смогли забеременеть, выносить и родить ребенка после отмены прогестинов.

Пациентка № 10 начала прием дезогестрела в дозе 75 мкг/сут на пятом месяце грудного вскармливания (разрешено в соответствии с инструкцией). Пациентка продолжила грудное вскармливание на фоне данной терапии. НЯ и отклонений от возрастных норм у ребенка не отмечается.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Первые клинические случаи НАО с дефицитом С1-ИНГ были описаны в России в клинике Института иммунологии в 1988–1989 годах [2; 23]. С этого времени в России начинает накапливаться опыт по ведению пациентов с НАО. 20-летний опыт ведения пациентов с НАО был проанализирован и опубликован в рамках защиты диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук А. В. Дмитриевой на тему: «Наследственные ангионевротические отеки: генетические аспекты, дифференциальная диагностика». Однако, за последующие 10 лет количество пациентов в регистре клиники Института иммунологии увеличилось более чем в два раза [4; 19].

В 2020 году отделение иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по результатам международного аудита получило статус Центра ACARE (Angioedema Centers of Reference and Excellence) – международного экспертного центра по оказанию помощи пациентам с АО. Концентрация большого числа пациентов с редким заболеванием в одном центре позволила не только собрать данные о достаточно большой популяции больных с НАО, но и провести ее комплексный анализ.

По данным Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, в России зарегистрировано около 600 пациентов с НАО (взрослых и детей). В таком случае распространённость НАО в России составляет, в среднем, один случай на 243 000 населения. Это практически в пять раз меньше ожидаемых цифр согласно данным зарубежного систематического обзора по распространённости НАО [8; 19; 66].

О наличии явных трудностей в постановке диагноза НАО в стране говорит не только низкая выявляемость пациентов с заболеванием, но и поздняя постановка диагноза. Средняя задержка постановки диагноза среди пациентов

регистра клиники Института иммунологии составляет 17,5 лет (минимальная задержка – 0 лет, максимальная – 61 год) [19]. Этот показатель – один из самых высоких в сравнении с данными зарубежных исследователей [53; 85; 92; 94; 95; 160; 166]. Однако, можно отметить положительную тенденцию: количество наблюдаемых пациентов имеет выраженный рост (рисунок 11). 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 тех, у кого нет симптомов НАО. Таким образом, можно в будущем ожидать сокращения интервала между появлением первых симптомов и постановкой диагноза [17; 18].

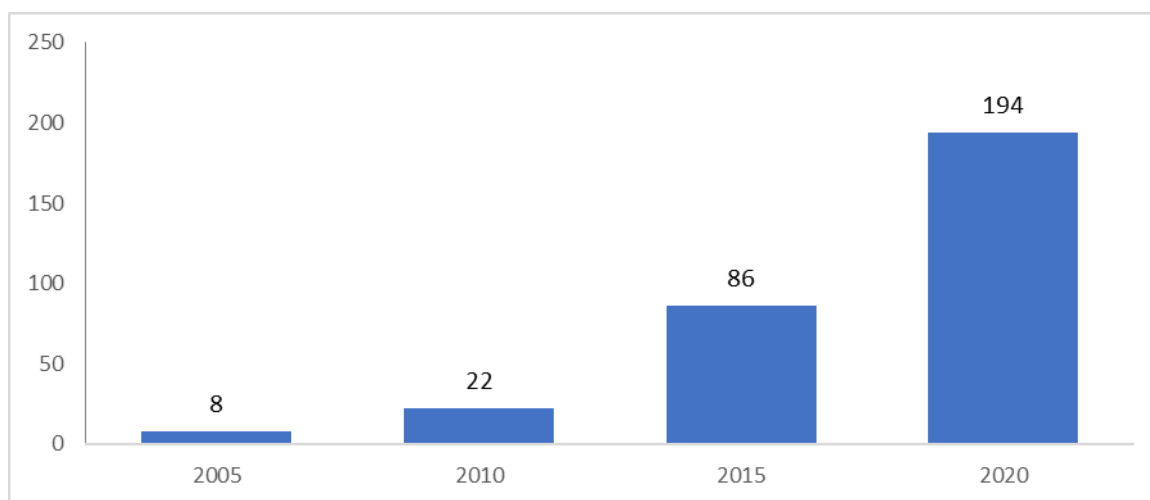


Рисунок 11 – Динамика увеличения количества пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ, наблюдаемых в Институте иммунологии

Длительная задержка постановки диагноза приводит к серьезным последствиям: у 22 % пациентов погиб хотя бы один родственник от клинических проявлений НАО, 20 % пациентов перенесли необоснованное хирургическое вмешательство (учитывались и лапаротомия, и лапароскопия), 4 % пациентов была выполнена одна из манипуляций: трахеостомия, коникотомия, интубация трахеи [17]. Другие исследователи сообщают о гораздо более низкой частоте

необоснованных хирургических вмешательств: M. L. O. Alonso с соавторами – 5,2 %, Y.-Y. Xu с соавторами – 2,53 %, L. Bouillet с соавторами – 9 % [17; 53; 85; 95]. Возможно, это связано с тем, что коллеги не учитывали малоинвазивные вмешательства (например, диагностическую лапароскопию).

Причинами низкой выявляемости и большой задержки постановки диагноза являются плохая осведомленность врачей об этом редком заболевании, ограниченная доступность диагностических тестов на территории России. Кроме того, вводить в заблуждение докторов может и вариабельность клинического течения НАО, который может протекать под масками других заболеваний [21]. Семейный анамнез – наличие рецидивирующих АО и/или приступов болей в животе у родственников – ключ к постановке диагноза. Среди наших пациентов семейный анамнез был отягощен у 74 % обследованных пациентов, что соответствует данным, опубликованным нашими коллегами. У 26 % пациентов семейный анамнез не был отягощен, что свидетельствует о том, что нельзя исключать НАО из круга дифференциального диагноза у пациентов с рецидивирующими АО без семейного анамнеза [17; 94; 160; 166]. В своей клинической практике мы нередко убеждаемся в том, что семейный анамнез – это «динамический» показатель. При первом сборе анамнеза пациент может сказать, что ни у кого из родственников нет рецидивирующих АО и/или приступов болей в животе, так как не осведомлен об этом. В дальнейшем, в результате активного сбора информации пациент может получить данные о наличии симптомов НАО в семье. Кроме того, у других родственников (у детей, сиблингов и даже родителей) симптомы могут появиться позже, чем у пробанда. Поэтому, наблюдая пациента с рецидивирующими АО, необходимо регулярно актуализировать семейный анамнез [17].

Кроме наличия семейного анамнеза характерным признаком НАО с дефицитом С1-ИНГ, который может помочь заподозрить заболевание, является ранний дебют заболевания в течение первых двух декад жизни [88]. Среди наших пациентов: в 53 % случаев первые симптомы заболевания появились до 10 лет, а еще у 33 % пациентов – в период с 11 до 20 лет. Однако более поздняя манифестация

не исключает возможность диагноза НАО. В нашей популяции у 14 % пациентов дебют заболевания пришелся на возраст от 21 года до 50 лет (рисунок 4). При этом описаны клинические случаи появления первых симптомов НАО и в более позднем возрасте. А Y.-Y. Xu с соавторами продемонстрировали, что для их популяции пациентов характерен дебют заболевания во второй и третьей декаде жизни [17; 53]. Собранные данные очень важны, так как демонстрируют необходимость повышения осведомленности о НАО среди педиатров [17].

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 пациентов (18 лет и старше) – 12,3 года. Аналогичную тенденцию продемонстрировали F. Kargarsharif и соавторы (6,56 и 14,95 соответственно) [166]. Это может быть объяснено тем, что в группе старших пациентов ранние симптомы НАО не были расценены как симптомы этого заболевания, были пропущены и забыты пациентом с течением времени. 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 – это не столько реальный возраст, когда у пациента появились первые клинические проявления НАО, сколько возраст, 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 учета текущего возраста пациента при проведении подобных исследований. В противном случае могут быть получены недостоверные результаты [17].

Что касается стартового симптома, то у большинства пациентов на начальном этапе заболевания отмечались периферические АО или в качестве самостоятельного симптома (56,9 % пациентов), или в сочетании

с абдоминальными атаками (10,5 %). У трети пациентов (31,5 %) заболевание дебютировало с изолированных абдоминальных атак, что, несомненно, представляет собой серьезную диагностическую проблему: заподозрить диагноз НАО в таком случае очень непросто. Полученные данные демонстрируют необходимость повышения осведомленности о НАО среди гастроэнтерологов, так как именно к этим врачам пациенты с НАО могут обратиться в первую очередь с жалобами на приступы болей в животе. Кроме того, у двух пациентов заболевание манифестировало с АО гортани. Этот факт подчеркивает необходимость диагностики заболевания на доклиническом этапе, так как даже первый АО в жизни может стать летальным, а также важность обеспечения препаратами для купирования АО пациентов на доклиническом этапе сразу после установки диагноза [17].

Важно учитывать, что пациент с НАО с дефицитом С1-ИНГ может прийти на приём не только к педиатру, но и к врачу, ведущему взрослых пациентов, так как большую часть наших пациентов составляют пациенты старше 18 лет. Средний возраст пациентов в нашей когорте больных составил 35 лет, что в целом соответствует показателям других исследователей [85; 93; 160]. Полученные данные демонстрируют, что, вопреки существующему заблуждению о том, что пациенты с наследственными заболеваниями не доживают до взрослого возраста, пациенты с НАО могут попасть на прием к любому специалисту. Поэтому важна осведомленность врачей всех специальностей (не только врачей-генетиков и педиатров) о данной нозологии [17; 18].

Для повышения выявляемости пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ важно иметь представление не только о том, как заболевание проявляется, но и как часто встречаются симптомы. В нашей популяции пациентов периферические АО встречаются практически у всех больных с НАО (98 %). Вторым по частоте симптомом являются абдоминальные атаки – 86 % пациентов, что также соответствует данным, полученным другими исследователями [53; 85; 92; 94; 95; 160; 166]. АО верхних дыхательных путей в рассмотренной популяции пациентов встречались несколько реже (49 %), чем это было описано ранее (Турция – 55,7 %

пациентов, Бразилия – 65,6 %, Китай – 58,86 %, Сербия – 73 %). Возможно, это является особенностью клинического течения НАО с дефицитом С1-ИНГ у пациентов из России [17; 53; 85; 92; 94; 95; 160; 166]. Очень важно, что у 84 % пациентов наблюдалось сочетание клинических проявлений: периферические АО и абдоминальные атаки. Похожие результаты были получены нашими датскими коллегами: они выявили, что у 90 % пациентов присутствуют два из трех основных симптомов НАО [47]. Это позволяет сделать вывод, что наличие у пациента рецидивирующих АО в сочетании с приступами болей в животе неясной этиологии является серьезнымстораживающим признаком НАО (наряду с семейным анамнезом и торпидностью к терапии сГКС и антигистаминными препаратами). Полная триада главных клинических симптомов (периферические АО, абдоминальные атаки, АО гортани) наблюдалась у 44 % наших пациентов, что также соответствует данным наших коллег из Дании (49 %) [17; 18; 47].

На сегодняшний день в России существует программа лабораторной диагностики НАО, которая повысила выявляемость заболевания в последние годы. Но обследование не назначается, когда лечащий врач не предполагает наличие у пациента заболевания. Ранее для других форм первичных иммунодефицитов был сформирован и внедрен в образовательную и лечебную практику списокстораживающих признаков, который позволяет врачу отобрать для скрининга пациентов.

Проанализировав свои и зарубежные данные, мы сформулировали следующиестораживающие признаки:

1) рецидивирующие АО, которые не купируются (или сомнительный эффект) на фоне терапии глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами (АО не купируется в течение суток и более);

2) наличие у пациента в анамнезе:

а) повторных госпитализаций по поводу «острого живота» без выявления объективной причины возникновения болевого синдрома,

б) рецидивирующих асцитов во время болевого синдрома по данным УЗИ;

3) сочетание в анамнезе у одного пациента АО с приступами острой боли в животе;

4) отягощенный семейный анамнез:

a) у пациента есть (были) родственники с АО и/или приступами острой боли в животе,

b) смерть родственника от асфиксии;

5) триггеры АО: стресс, механическая травма (укол, ушиб, удар, сдавление), стоматологические манипуляции, хирургические вмешательства, менструации и другие;

б) дебют/учащение/утяжеление АО на фоне приема препаратов из групп: эстрогенсодержащие препараты, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II [17].

Внедрение данныхстораживающих признаков в клиническую практику позволит на более ранних этапах выявлять пациентов, которых необходимо направить на обследование для исключения НАО.

Помимо описания общей группы отобранных пациентов важным этапом нашего исследования было проведение сравнительного анализа особенностей течения заболевания в группах взрослых и детей, а также в группах пациентов мужского и женского пола.

При сравнении клинических особенностей течения было выявлено, что для детей было характерно более легкое течение заболевания в целом по сравнению со взрослыми при оценке по шкале Вугит 2011. Для детей в значительно меньшей степени характерно наличие таких проявлений, как абдоминальные атаки и АО верхних дыхательных путей. Более того, большинство пациентов с НАО на доклинической стадии – именно дети. Полученные данные говорят о том, что в детском возрасте НАО протекает в более мягкой форме. В пользу этого свидетельствует и то, что среди детей потребность в ДСП меньше, чем у взрослых [17].

Мы провели сравнение особенностей течения НАО у пациентов мужского и женского пола. Так как наследование НАО с дефицитом С1-ИНГ происходит

по аутосомно-доминантному типу, ожидалось, что соотношение пациентов мужского и женского пола будет примерно одинаковым, как это показали в исследованиях Y.-Y. Xu с соавторами [53], F.Kargarsharif с соавторами [166], U.C.Steiner с соавторами [92]. Однако, по нашим данным количество пациентов женского пола (70 %) значительно превышает количество пациентов мужского пола (30 %), как и в бразильской (67,3 % пациентов женского пола) [85], турецкой (60 % пациентов женского пола) [160], американской (78,2 % пациентов женского пола) [128] и французской (69 % пациентов женского пола) [95] 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, что приводит к тому, что мужчины реже попадают в поле зрения врачей;
- 3) имеет значение влияние половых гормонов, в частности, эстрогенов [17].

Несмотря на то, что мы наблюдали численное превосходство пациентов женского пола, а также наличие тенденции в группе мужчин к бессимптомному течению, что косвенно указывает на то, что у мужчин заболевание может протекать в более легкой форме, сравнительный анализ не продемонстрировал наличия значимых различий в двух группах пациентов ни по отдельным клиническим параметрам, ни по общей тяжести течения заболевания, оцененной по шкале Bugum 2011. В нашем исследовании мы оценивали только возможность наличия связи между полом пациента и наличием в анамнезе определенных симптомов (АО верхних дыхательных путей, АО лица и шеи, абдоминальные атаки), но не оценивали влияние пола на частоту атак. Ранее K. Vork и соавторы, а также U. Steiner и соавторы продемонстрировали, что женщины подвержены более частым атакам НАО по сравнению с мужчинами [81; 92].

Принимая во внимание, что АО верхних дыхательных путей при НАО потенциально фатальны, 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. Кроме того, должна быть повышенная настороженность в отношении развития этого симптома у пациентов с АО в области лица и шеи.

Продолжая поиск предикторов тяжелого течения НАО с дефицитом С1-ИНГ, мы также сопоставили клинические данные с данными генетического обследования. Результаты исследования связи между генотипом и фенотипом для многих наследственных заболеваний дали возможность прогнозировать тяжесть клинического течения заболевания. Такие данные используются для выбора тактики лечения и реабилитации, например, для мутаций в гене *PAH* при фенилкетонурии [27] или для мутаций в гене *GJB2* при тугоухости [69]. Меньший успех подобных исследований для мутаций в гене *SERPING1* при НАО, вероятно, обусловлен наличием большего числа факторов (других генетических и/или факторов окружающей среды), влияющих на тяжесть течения НАО [133; 174].

Фактором, усложняющим проведение исследований по поиску связи между генотипом и фенотипом в контексте НАО с дефицитом С1-ИНГ, является отбор критериев, по которым будет проводиться сравнение. Учитывая то, что даже у одного пациента характер течения заболевания может варьировать в течение жизни, в качестве критерия чаще используется непосредственно факт наличия в анамнезе периферических АО, абдоминальных атак, АО лица и шеи, АО гортани, применения ДСП, а не их частота [24; 67; 86]. Еще один важный параметр, по которому проводится сравнение – возраст дебюта заболевания, так как в проведенных ранее исследованиях ранний дебют заболевания был выделен в качестве предиктора более тяжелого течения заболевания [88; 118]. Для оценки общей степени тяжести наиболее часто используется шкала *Bygum 2011* (таблица 2). Данная шкала не учитывает частоту и тяжесть АО, а только сам факт их манифестации хотя бы один раз в жизни. Также в этой шкале учитывается возраст дебюта заболевания (чем раньше дебют, тем больше баллов) и использование ДСП (хотя бы в какой-то период жизни) [24; 74; 91; 94; 122].

К сожалению, результаты предыдущих исследований сложно назвать согласованными. Конечная цель по выявлению генетических предикторов тяжелого течения НАО, высокого риска развития жизнеугрожающих АО не была достигнута. Кроме того, поскольку в разных исследованиях используются разные дизайны исследования (разные принципы деления мутаций на группы, разные критерии и шкалы) (таблица 13), сравнение результатов исследований и формирование окончательных выводов на сегодняшний день не представляется возможным.

Таблица 13 – Варианты разделения мутаций в гене *SERPING1* на мягкие и тяжелые в разных исследованиях

	Мягкие мутации	Тяжелые мутации	Особенности
1 вариант [87; 105]	Миссенс-мутации	Не миссенс-мутации	Только НАО I тип
2 вариант [120; 122]	Мутации в рамке считывания Миссенс-мутации, кроме мутации в позиции ARG466	Нонсенс мутации Мутации со сдвигом рамки считывания Мутации в позиции ARG466	Сплайсинг дефекты исключены
3 вариант [24; 74; 91; 94]	Миссенс-мутации (кроме миссенс-мутации, приводящей к замене ARG466)	Нонсенс-мутации Дефекты сайтов сплайсинга Мутации со сдвигом рамки считывания Крупные делеции Миссенс-мутации в позиции ARG466	

Несмотря на общие закономерности течения заболевания, характерные для всех пациентов, существуют этнические особенности, обуславливающие различия в клинической картине и ответе на проводимую терапию. Учитывая, что исследование связи характера мутаций с тяжестью течения НАО на большой

выборке российских пациентов никогда не проводилось, мы проверили ряд гипотез, изученных нашими предшественниками. В работе проведена оценка влияния вида мутации на возраст дебюта заболевания, наличие в анамнезе отдельных клинических симптомов (периферических АО, абдоминальных атак, АО гортани, АО лица и шеи), необходимости в ДСП.

При оценке наличия связи между возрастом дебюта заболевания и группой мутации в нашей выборке пациентов (для расчета использовались данные только пациентов с клиническими проявлениями заболевания) мы выявили, что в группе пациентов с тяжелыми мутациями первые симптомы заболевания появлялись значительно раньше, чем у пациентов с мягкими мутациями. Это очень важный клинический параметр, потому что несколько независимых научных работ продемонстрировали наличие статистически значимой взаимосвязи между возрастом дебюта заболевания и общей степенью тяжести заболевания. При этом степень тяжести заболевания оценивалась на основании частоты АО. Чем раньше у пациента был отмечен дебют заболевания, тем тяжелее протекало заболевание (то есть тем чаще его беспокоили симптомы) [88; 129]. Наличие связи между группой мутации и дебютом заболевания было выявлено в единственном исследовании, проведенном Speletas с соавторами, в которое было включено 265 пациентов с НАО I типа из 117 неродственных семей из четырех европейских стран (Греция, Германия, Румыния и Венгрия). Исследователи показали, что манифестация заболевания у пациентов с тяжелыми мутациями происходит значительно раньше, чем у пациентов с мягкими мутациями [87]. Однако, в других исследованиях не была подтверждена связь между группой мутации и возрастом дебюта заболевания. Возможно, это связано с тем, что при этих исследованиях применялись другие варианты деления мутаций на группы [24; 94]. Кроме того, как мы показали ранее, при исследовании параметра возраст дебюта заболеванию надо учитывать, что это очень непростой для оценки параметр.

В пользу того, что у пациентов с мягкими мутациями заболевание манифестирует позднее, говорит и то, что в этой группе значительно больше пациентов на доклинической стадии заболевания, чем в группе с тяжелыми

мутациями. Более того, в группе пациентов с мягкими мутациями нет детей в отличие от группы пациентов с тяжелыми мутациями. Возможность на основании данных о мутации прогнозировать возраст дебюта заболевания имеет очень большую клиническую ценность.

В предыдущих исследованиях также была изучена возможность использования генотипа в качестве предиктора развития основных клинических симптомов НАО: периферические АО, абдоминальные атаки, АО лица и шеи, АО верхних дыхательных путей. В своей работе мы попытались выявить наличие связи между группой мутации и фактом наличия АО той или иной локализации в анамнезе пациента, также, как это ранее сделали наши сербские и российские коллеги [24; 94].

В нашем исследовании мы выявили, что абсолютно все пациенты с тяжелыми мутациями страдают от периферических АО, а у пациентов с мягкими мутациями данный симптом может отсутствовать. Данное различие было статистически значимым. Тем не менее ни одной другой группе исследователей ни удалось выявить статистически значимую связь между группой мутации и наличием периферических АО и абдоминальных атак в анамнезе. Вероятнее всего, это связано с тем, что это наиболее частые симптомы НАО: от периферических АО страдают практически все пациенты с НАО, а от абдоминальных атак 85 % всех пациентов. Однако А. Vogs и соавторы выявили, что у пациентов с тяжелыми мутациями данные виды АО рецидивируют значительно чаще [119].

АО лица и шеи в анамнезе – очень важный симптом для формирования представления об общей тяжести течения заболевания у пациента. По данным разных исследований, АО лица и шеи встречаются у 65–85 % всех пациентов [86; 92]. Н. Б. Кузьменко и соавторы [24] и S. Andrejević и соавторы [94] выявили, что АО лица достоверно чаще возникали у пациентов с тяжелыми мутациями. Однако, мы не наблюдали зависимости между группой мутации и наличием АО лица и шеи в своей выборке пациентов, как и другие исследователи [74].

АО верхних дыхательных путей в анамнезе – это самый важный критерий оценки степени тяжести заболевания, так как именно эти АО являются

потенциально жизнеугрожающими [43]. Кроме того, из основных клинических проявлений НАО – это наиболее редкий симптом и встречается примерно у половины всех пациентов. Поэтому выявление предикторов развития этого осложнения, в том числе генетических, представляет собой важную задачу. Только одно исследование, проведенное S. Andrejević с соавторами [94] в 2015 году, продемонстрировало наличие связи между группой мутацией и этим клиническим проявлением. В нашей работе, как и многим другим исследователям, не удалось выявить статистически значимого различия в группах по наличию АО гортани [24; 74]. Таким образом, в обеих группах риск развития жизнеугрожающих АО одинаковый. Это подтверждается и тем, что нам не удалось выявить связь между группой мутации и ее потенциальной летальностью.

Для оценки общей тяжести течения заболевания в нашем исследовании мы отдали предпочтение шкале Вугим 2011 (таблица 2), так как именно она, на наш взгляд, в большей степени дает представление об общей степени тяжести заболевания. Кроме того, именно эта шкала была использована нашими коллегами в аналогичных исследованиях, что облегчает сравнение результатов [24; 74; 94; 122]. Н. Кузьменко и соавторы [24], S. Andrejević и соавторы [94], а также V. Grivčeva-Panovska и соавторы [91] в своих исследованиях выявили, что у пациентов с тяжелыми мутациями общая тяжесть течения заболевания была значительно выше, чем у пациентов с мягкими мутациями. Мы не отметили наличие этой связи при исследовании нашей выборки пациентов.

Таким образом, наше исследование продемонстрировало наличие связи между группой мутации и возрастом дебюта заболевания: в группе пациентов с мягкими мутациями первые симптомы возникают значительно позже, чем в группе пациентов с тяжелыми мутациями. Однако на сегодняшний день дать четкий и однозначный ответ на вопрос, есть ли значительная связь между генотипом и тяжестью клинических проявлений НАО у пациентов с причинно-значимой мутацией в гене *SERPING1*, не удастся. Противоречивость полученных результатов у разных групп исследователей может быть объяснена нюансами деления пациентов на группы по типу мутаций, разницей в количестве пациентов,

включенных в исследования (относительно малой выборкой больных). Возможно, играют роль социальные, экологические, этнические факторы.

Тем не менее, так как открытие генетического предиктора тяжести течения НАО или хотя бы одного из отдельных признаков могло бы значительно облегчить ведение пациентов с НАО, поиск связи между генотипом и фенотипом должны продолжаться. Вероятнее всего ответ на поставленный вопрос могут дать исследования полиморфизмов как в самом гене *SERPING1*, так и в некоторых других генах, наличие которых может повлиять на течение заболевания [69; 91]. Однако, проводить такие исследования еще сложнее, потому что они имеют смысл и силу только на действительно большой выборке пациентов, так как пациентов с НАО мало, а пациентов с НАО и полиморфизмом еще меньше. Наиболее успешными можно считать попытки выявления взаимосвязи между F12-46C/T полиморфизмом, KLKB1-428G/A полиморфизмом и клиническим течением НАО. Оба полиморфизма были связаны с более ранним дебютом заболевания [69; 91]. Также перспективным направлением может быть поиск связи между группой мутации и частотой атак.

В теме терапии НАО с дефицитом С1-ИНГ также остается много нерешенных вопросов, в особенности относительно ДСП АО. На сегодняшний день так и не сформулированы четкие критерии назначения препаратов для ДСП при НАО [107], поэтому нам было интересно изучить факторы, влияющие на принятие решения о назначении ДСП пациентам с НАО с дефицитом С1-ИНГ в России. В качестве таких предикторов были выделены: наличие абдоминальных атак, АО лица и верхних дыхательных путей в анамнезе. Потребность в ДСП значительно повышается с возрастом, что косвенно свидетельствует о том, что с возрастом течение заболевания утяжеляется. Безусловно, это лишь малая часть тех факторов, которые следует учитывать при принятии решения о старте ДСП, а также о выборе препарата, поэтому необходимо валидизировать опросники, разрабатывать критерии и т. п.

В настоящее время существует мало вариантов ДСП у пациентов с НАО, а имеющиеся препараты имеют существенные недостатки: дороговизна,

выраженные побочные эффекты, неудобства приема. Поэтому поиск новых лекарственных средств, которые позволили бы уменьшить бремя болезни, продолжается. В качестве средств для ДСП АО у молодых женщин, страдающих НАО, нами были исследованы прогестины – синтетические аналоги прогестерона, применяемые в акушерстве и гинекологии с целью гормонзаместительной терапии, контрацепции, для лечения некоторых состояний. Как и в случае ингибиторов фибринолиза (транексамовая кислота) и аттенуированных андрогенов (даназол), механизм действия прогестинов при НАО неизвестен, однако можно предположить, что эффект обеспечивают антигонадотропные, андрогенные и противоэстрогенные свойства препаратов. Прогестины могут быть назначены молодой женщине с НАО, особенно в случае, если она сама планирует принимать пероральный контрацептив или ей необходим прием прогестинов в качестве лечения коморбидного гинекологического состояния. [9] Назначение прогестинов возможно только после обследования у врача-гинеколога, с которым в дальнейшем планируется совместное ведение пациентки. Препаратами выбора являются прогестины в виде монотерапии (так как прием эстрогенсодержащих препаратов пациентам с НАО запрещен): диеногест, дезогестрел, линэстренол [9; 20; 37; 108; 109; 162]. Именно в России внедрение прогестинов особенно актуально, так как на сегодняшний день существуют проблемы лекарственного обеспечения в связи с высокой стоимостью препаратов. Прогестины же представляют собой довольно бюджетную терапевтическую опцию с удобным режимом приема.

В нашем исследовании прогестины продемонстрировали полную или частичную эффективность у 68 % пациенток. Наши данные согласуются с результатами зарубежных исследователей [37; 61]. Важно, что в исследование не включались пациентки, у которых перед стартом терапии прогестинами были отменены лекарства, являющиеся триггером АО у пациентов с НАО (эстрогенсодержащие препараты, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II). Это позволило избежать ложных положительных результатов, так как у

пациентов с НАО могло бы улучшиться течение заболевания только благодаря отмене триггерных препаратов и не было бы связано с назначением прогестинов.

Таким образом, прогестины представляют собой более эффективную терапевтическую опцию, чем транексамовая кислота, которая оказывает положительный эффект на течение заболевания только у небольшого количества пациентов по данным систематического обзора [161]. Однако, прогестины, уступают по своей эффективности даназолу: по данным систематического обзора эффективную дозу даназола можно подобрать практически любому пациенту с НАО с дефицитом С1-ИНГ [137]. Тем не менее, принимая во внимание, что у пациенток женского пола применение мужских половых гормонов сопряжено с более высоким риском развития побочных эффектов, чем при использовании женских половых гормонов, у них подбор терапии для ДСП может начинаться именно с прогестинов.

Прямое сравнение разных вариантов прогестинов не было предусмотрено протоколом исследования. Однако при непрямом сравнении наибольшую эффективность продемонстрировал диеногест (у 83,3 % была отмечена полная или частичная эффективность). Интересно, что данный препарат относится к прогестинам, обладающим слабо выраженными антигонадотропными свойствами. А по результатам французского исследования более эффективными были прогестины, обладающие выраженными антигонадотропными свойствами [37]. Возможно, это связано с тем, что данный препарат назначался пациенткам, имеющим сопутствующие гинекологические заболевания; на фоне терапии прогестином была достигнута коррекция сопутствующей патологии. Как известно, для НАО любое некомпенсированное сопутствующее заболевание является триггером для развития АО. Вероятно, удаление триггера вносило дополнительный вклад в достижение контроля над заболеванием. У 71,4 % пациенток была отмечена полная или частичная эффективность от терапии линэстернолом в дозе 5 мг/сут, что, вероятно, обусловлено его выраженными антигонадотропными свойствами. У 50 % был отмечен частичный или полный эффект от приема дезогестрела.

Определение конкретного прогестина для ДСП у пациентки с НАО врачу аллергологу-иммунологу следует проводить коллегиально с врачом акушером-гинекологом после проведения обследования. На принятие решения влияет: наличие у пациентки сопутствующих заболеваний (особенно гинекологических), тяжесть течения НАО, исходная терапия, которую получает пациентка. Мы рекомендуем инициировать терапию прогестинами с препаратов, обладающих слабо выраженными антигонадотропными свойствами – производных тестостерона (диеногест 2 мг/сут или дезогестрел 75 мкг/сут), так как прием этих лекарственных средств ассоциирован с меньшим риском развития побочных явлений. Начинать подбор терапии следует именно этих препаратов, даже если пациентка переводится с терапии даназолом и/или у нее отмечается тяжелое течение НАО. Линэстренол в дозе 5 мг/сут рекомендуется назначать в качестве первого препарата только в случае наличия непосредственных гинекологических показаний к его приему. Во всех остальных случаях он может быть назначен в качестве прогестина второй линии (рисунок 12). В случае, если пациентка получала до начала терапии прогестинами даназол или транексамовую кислоту, рекомендуется придерживаться тактики постепенного снижения исходного препарата вплоть до полной отмены, чтобы избежать «синдрома рикошета». При необходимости в процессе лечения может быть произведена смена прогестина под контролем гинеколога. Смена препарата возможна в нескольких случаях: во-первых, при условии неполной эффективности первого препарата может быть назначен другой прогестин с более выраженным антигонадотропным эффектом; во-вторых, при развитии нежелательных явлений. На сегодняшний день, учитывая доступность на российском фармакологическом рынке современных и эффективных препаратов для ДСП НАО (ланаделумаб и ингибитор С1-эстеразы человека), мы считаем целесообразным проведение оценки эффективности не более двух прогестинов у одной пациентки. Большое число прогестинов может быть оправдано только в случае отсутствия доступа к другим препаратам для долгосрочной профилактики. К сожалению, подбор терапии в тандеме с акушером-гинекологом не всегда прост ввиду

ограниченности опыта врачей этой специальности из России по работе с прогестинами.

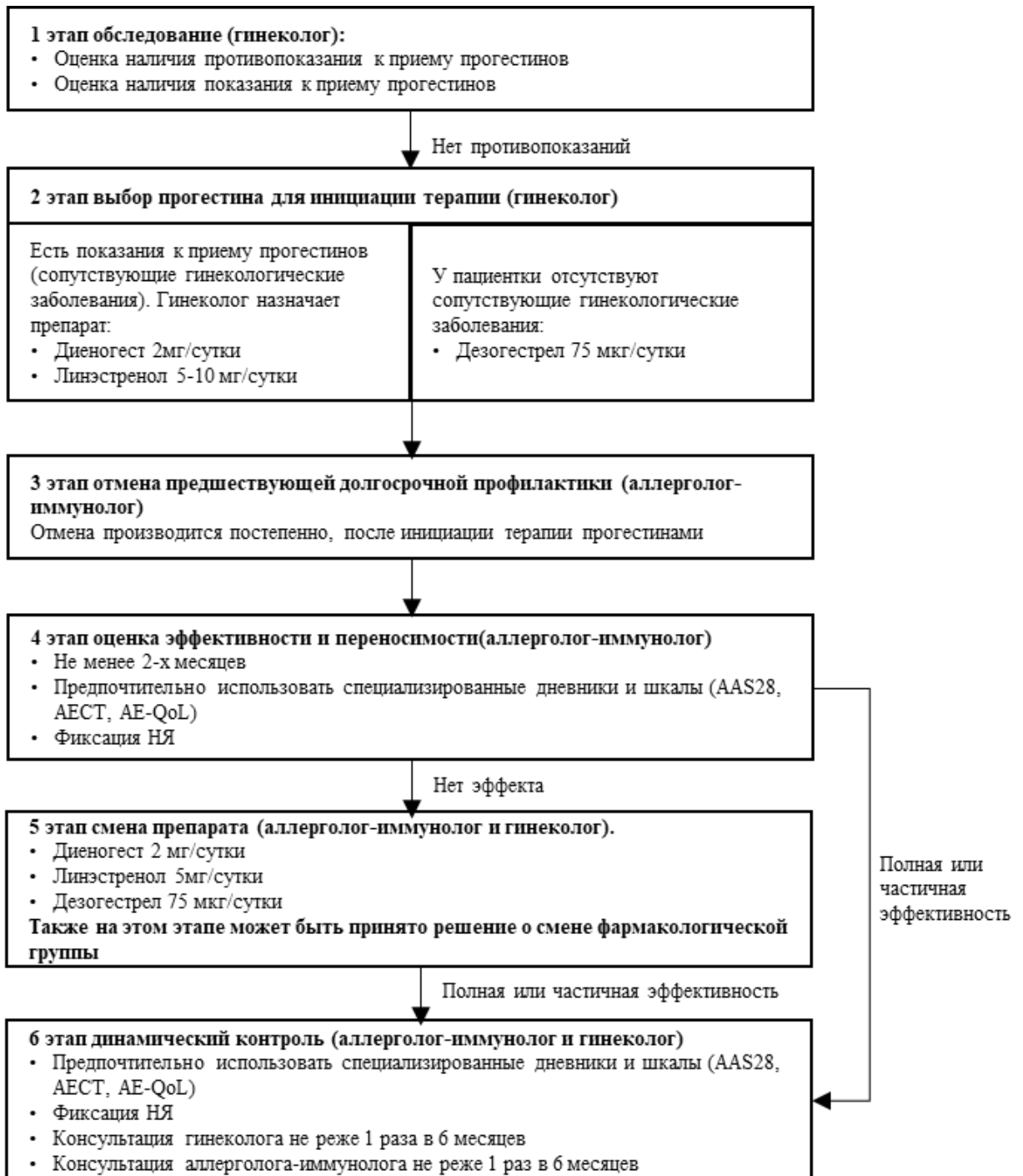


Рисунок 12 – Алгоритм поэтапного назначения прогестинов в качестве ДСП

На основании результатов проведенного исследования, а также на основании накопленного опыта был создан алгоритм подбора ДСП у молодых женщин с

НАО с дефицитом С1-ИНГ (рисунок 13). В данном алгоритме прогестины отнесены на первую ступень подбора терапии как препараты, имеющий хороший баланс эффективности, безопасности, а также стоимости терапии. Даназол отнесен к терапии последней линии. Данный препарат может быть назначен молодой пациентке только в случае отсутствия эффекта от прогестинов и/или транексамовой кислоты и отсутствия возможности назначить ланаделумаб и ингибитор С1-эстеразы человека.



Рисунок 13 – Алгоритм подбора терапии для ДСП у пациенток с НАО с дефицитом С1-ИНГ в возрасте от 18 до 45 лет

Кроме того, учитывая, что один из исследованных препаратов (дезогестрел) разрешен к применению у кормящих женщин (с четвертой недели кормления), данное лекарственное средство может быть включено в алгоритм подбора терапии у кормящих матерей (рисунок 14). Это крайне важно, учитывая, что спектр препаратов, которые могут быть использованы у кормящих пациенток с

НАО, еще более ограничен. Могут быть использованы только транексамовая кислота, которая эффективная только у небольшого количества пациентов с НАО, и ингибитор С1-эстеразы человека, который необходимо вводить два раза в неделю внутривенно, что может вызвать технические трудности, если женщина не может выполнять манипуляции сама и ей требуется обращаться в медицинское учреждение.

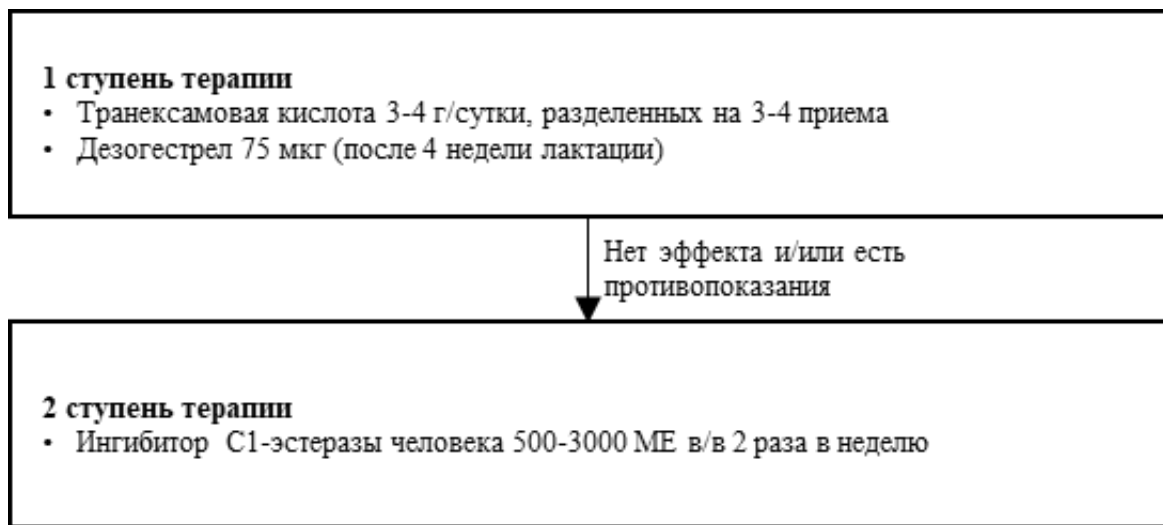


Рисунок 14 – Алгоритм подбора терапии для ДСП у кормящих пациенток с НАО с дефицитом С1-ИНГ

Относительно безопасности терапии: на протяжении исследования не было зарегистрировано НЯ, не описанных ранее для данной группы препаратов. Не было зарегистрировано серьезных НЯ. Важно, что ни у одной из пациенток не было зафиксировано ухудшения течения НАО на фоне терапии прогестинами. Полученные данные подтверждают безопасность применения прогестинов в качестве препаратов для ДСП НАО. Кроме того, они демонстрируют безопасность назначения этих препаратов пациенткам с НАО по гинекологическим показаниям.

Проведенное исследование имеет ряд ограничений: маленькая выборка пациентов, отсутствие группы контроля, что обусловлено редкостью заболевания. Кроме того, на момент начала исследования (2016 год) в клиническую практику

не были активно внедрены более современные методы оценки эффективности терапии у пациентов с АО: шкала активности АО 28 (Angioedema activity score 28/AAS 28), оценка качества жизни у пациентов с АО (Angioedema quality of life/AE-QoL), не был разработан удобный в использовании тест-контроль АО (Angioedema control test/AECT) [12]. Тем не менее, это не умаляет ценности полученных результатов для реальной клинической практики. Значимость исследования подтверждена тем, что с 2021 года прогестины (дезогестрел, диеногест, линэстренол 5 мг/сут) включены в федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с НАО, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации, как опция для ДСП у пациенток с НАО в возрасте от 18 до 45 лет. Применение прогестинов в качестве ДСП не теряет своей актуальности и в условиях появления патогенетических препаратов: ввиду их крайне высокой стоимости маловероятно, что в ближайшее время большое количество пациентов смогут получить доступ к этим препаратам. Помимо нашей страны, результаты исследования могут быть актуальны для стран, где также есть сложности с обеспечением пациентов современными препаратами для ДСП НАО, или эти препараты не зарегистрированы.

На сегодняшний день остаются нерешенные вопросы, касающиеся применения прогестинов в качестве препаратов для ДСП у пациенток с НАО. В частности, требует дальнейшего изучения возможность длительного приема прогестинов на протяжении многих лет (как даназола): согласно инструкции требуются перерывы в приеме прогестинов.

Требует дальнейшего обсуждения коллегиально с клиническими фармакологами вопрос о возможности сочетанного применения прогестинов и транексамовой кислоты, даназола. Вероятно, сочетание даназола и прогестинов неоправданно, так как возможно потенцирование или усиление побочных эффектов, а сочетанное применение транексамовой кислоты и прогестинов может привести к дополнительному повышению риска тромботических осложнений и артериальных тромбозов (в частности, ишемического инсульта и инфаркта миокарда).

Еще один открытый вопрос: режим КСП даназолом у пациенток, получающих терапию прогестинами.

Мало данных накоплено о применении тиболона (прогестин, используемый у женщин старше 45 лет) [165]. Внедрение данного препарата в клиническую практику позволит расширить группу препаратов, которые можно назначить женщинам с НАО старше 45 лет.

Вызывает сомнение целесообразность применения прогестинов при отсутствии эффекта от даназола. Прямые сравнительные исследования даназола и прогестинов не проводились.

Во французском исследовании эффективности прогестинов у женщин с рецидивирующими АО использовались также прогестины из группы ацетилированных прегнанов (медроксипрогестерона ацетат, мегестрола ацетат, ципротерона ацетат). Был отмечен выраженный положительный эффект от данных препаратов. Однако, эти прогестины оказывают потенцирующее действие на глюкокортикоидные рецепторы. Прием этих препаратов в больших дозах может привести к развитию таких побочных эффектов, как синдром Кушинга, стероидный диабет, подавление функции надпочечников, а также таких симптомов, как депрессия, раздражительность [103]. В связи с этим целесообразность приема у молодых женщины вызывает вопросы (за исключением случаев, когда они назначаются по гинекологическим показаниям).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование большой выборки пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ из регистра клиники Института иммунологии позволило оценить структуру популяции больных, выявить демографические и клинические особенности течения заболевания НАО с дефицитом С1-ИНГ в России. В результате проведенного исследования были получены важные данные для практического здравоохранения. Наглядно продемонстрировано наличие проблемы по длительной задержке в постановке диагноза НАО с дефицитом С1-ИНГ. Для решения этой проблемы необходимо повышение осведомленности об этом заболевании среди врачей всех специальностей, так как задержка постановки диагноза приводит к высокой смертности среди пациентов с НАО, а также к необоснованным хирургическим вмешательствам. Для повышения выявляемости НАО нами был сформирован список настоящих симптомов НАО. Его внедрение в реальную клиническую практику позволит повысить настороженность врачей в отношении НАО с дефицитом С1-ИНГ [17].

Нам не удалось выявить генетические предикторы тяжести течения НАО, однако нам удалось продемонстрировать, что риск развития АО жизнеугрожающей локализации есть у каждого пациента и он повышается с возрастом, 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 [17].

Впервые в России был проведен анализ эффективности и безопасности новой терапевтической опции – препаратов прогестеронового ряда – в группе женщин с НАО с дефицитом С1-ИНГ в возрасте от 18 до 45 лет, представляющей собой самую сложную для подбора ДСП популяцию больных НАО. По результатам исследования можно сделать вывод о том, что данный вид терапии может с

успехом использоваться, обладая высокой эффективностью, хорошим профилем безопасности, удобным режимом приема, невысокой стоимостью.

ВЫВОДЫ

1. Пациенты женского пола составляют 70 % пациентов из регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, мужского пола – 30 %. Средний возраст – 35 ± 17 лет. В 86 % случаев заболевание дебютирует в возрасте до 20 лет. Стартовым симптомом являлся изолированный периферический АО – у 56,9 % пациентов; изолированная абдоминальная атака – у 31,5 % пациентов, оба симптома – у 10,5 % пациентов, АО верхних дыхательных путей – у 1,1 % пациентов.

2. Для пациентов детского возраста было характерно более легкое течение заболевания НАО с дефицитом С1-ИНГ по сравнению со взрослыми при оценке по шкале Vugum 2011. Среди детей был отмечен более высокий процент бессимптомного течения заболевания по сравнению с взрослыми пациентами (35 % и 1 % соответственно). Значительно меньше детей страдают от АО верхних дыхательных путей по сравнению со взрослыми пациентами (5 % и 55 % соответственно).

3. Оценена средняя задержка постановки диагноза НАО с дефицитом С1-ИНГ среди пациентов из регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России: $17,5 \pm 11,24$ лет. Отмечается значительная корреляция между возрастом и задержкой постановки диагноза: чем старше пациент, тем больше задержка.

4. Выявлены предикторы развития жизнеугрожающих АО у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ: возраст (чем старше пациент, тем выше риск развития АО гортани) и наличие АО лица и шеи в анамнезе.

5. Не подтверждена гипотеза о наличии предиктивного значения типа мутации (мягкая или тяжелая) в гене SERPING1 в прогнозировании степени тяжести НАО с дефицитом С1-ИНГ у пациента.

6. Прогестины продемонстрировали высокую эффективность у женщин с НАО с дефицитом С1-ИНГ в возрасте от 18 до 45 лет (на фоне терапии у 44 % пациенток полностью отсутствовали симптомы заболевания, у 24 % – симптомы

были менее выражены, у 32 % не было отмечено влияния прогестинов на течение заболевания) при хорошем профиле безопасности.

7. Предложены практические рекомендации для оптимизации диагностики НАО с дефицитом С1-ИНГ (определеныстораживающие признаки НАО с дефицитом С1-ИНГ) и для лечения НАО с дефицитом С1-ИНГ у женщин от 18 до 45 лет с использованием прогестинов (разработан алгоритм эффективного лечения НАО у женщин от 18 до 45 лет с использованием прогестинов).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АО	ангиоотёк
АР	андрогеновые рецепторы
БК	брадикинин
ВМК	высокомолекулярный кининоген
ГКР	глюкокортикоидные рецепторы
ДСП	долгосрочная профилактика
иАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
КК	калликреин
КСП	краткосрочная профилактика
КТ	компьютерная томография
ЛГ	лютеинизирующий гормон
ЛЭК	локальный этический комитет
МР	минералкортикоидные рецепторы
НАО	наследственный ангиоотёк
НЯ	нежелательное явление
ПАО	приобретенный ангиоотёк
ПР	прогестероновые рецепторы
С1-ИНГ	С1-ингибитор
сГКС	системные глюкокортикостероиды
ССЛ	семейная средиземноморская лихорадка
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФСГ	фолликулостимулирующий гормон
ЭР	эстрогеновые рецепторы
ACARE	Angioedema Centers of Reference and Excellence (международный экспертный центр по оказанию помощи пациентам с ангиоотёками)
FXII	12 фактор свертывания крови
<i>SERPING1</i>	serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor), member 1

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ангионевротический отек. Классификация, диагностика, профилактика, тактика лечения / А. И. Крюков, Н. Л. Кунельская, Г. Ю. Царапкин [и др.] // Вестник оториноларингологии. – 2019. – Т. 84. – № 3. – С. 68-73.
2. Андросов, В. Н. Опыт лечения наследственного ангионевротического отека / В. Н. Андросов, Ю. А. Порошина, Л. В. Лусс // Терапевтический архив. – 1988. – Т. 3. – С. 10-14.
3. Генетические аспекты рецидивирующих ангиоотечков / А. В. Дмитриева, Е. А. Близнец, Е. Н. Медуницына [и др.] // Медицинская генетика. – 2011. – Т. 10. – № 8. – С. 43-48.
4. Дмитриева, А. В. Наследственные ангионевротические отеки: генетические аспекты, дифференциальная диагностика : Диссертация кандидата медицинских наук: 14.03.09, 03.02.07. – Москва, 2011. – 103 с.
5. ДНК-диагностика наследственного ангионевротического отека и клиническое значение вариантов гена SERPING1 / Е. А. Близнец, Н. В. Ряднинская, Н. М. Галеева [и др.] // Медицинская генетика. – 2018. – № 7. – С. 11-20.
6. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: резолюция Совета экспертов / О. С. Бодня, Д. В. Демина, Н. Б. Кузьменко [и др.]. – 2021. – Т. 18. – № 3. – С. 126-130.
7. Катамнестический анализ акушерского анамнеза у пациенток с первичным иммунодефицитом / А. А. Юренкова, Е. А. Латышева, Т. В. Латышева, Г. Т. Сухих // Российский аллергологический журнал. – 2013. – № 1. – С. 97-101.
8. Латышева, Е. А. Первичные иммунодефициты у взрослых: особенности диагностики и лечения : Диссертация доктора медицинских наук: 14.03.09. – Москва, 2018. – 234 с.

9. Латышева, Т. В. Долгосрочная профилактика ангиоотечков у пациентов с НАО / Т. В. Латышева, Е. А. Латышева, И. А. Манто // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16. – № 3. – С. 75-83.

10. Латышева, Т. В. Краткосрочная профилактика проявлений наследственного ангионевротического отека / Т. В. Латышева, Е. А. Латышева, И. А. Манто // Российский медицинский журнал. – 2018. – Т. 8(I). – С. 53-58.

11. Латышева, Т. В. Оказание неотложной медицинской помощи пациентам с ангиоотеками, индуцированными брадикинином. / Т. В. Латышева, Е. А. Латышева, И. А. Мартынова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1. – № 5. – С. 33-39.

12. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотечком / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Л. Е. Сорокина, Т. В. Латышева // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 12. – С. 1498-1509.

13. Наследственный ангионевротический отек у детей – редкое клиническое наблюдение в практике абдоминального хирурга / Е. Ю. Дьяконова, И. В. Поддубный, Н. В. Никитина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13. – № 5. – С. 97.

14. Наследственный ангиоотек: организация оказания помощи больным и опыт заместительной терапии ингибитором С1 эстеразы в Свердловской области / Е. К. Бельтюков, С. С. Веденская, И. С. Скороходов [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2019. – Т. 16. – № 3. – С. 61-66.

15. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации / Е. А. Блинец, Е. А. Викторова, Е. А. Вишнева, И. А. Манто [и др.]. // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 77-114.

16. Наследственный ангиоотек – проблема на стыке аллергологии и иммунологии: анализ данных литературы и описание серии 34 случаев / М. Н. Гусева, Е. И. Зинина, Е. Н. Суспицын, М. М. Костик // Педиатрия. Журнал имени Г. Н. Сперанского. – 2021. – Т. 100. – № 2. – С. 49-57.

17. Наследственный ангиоотёк с дефицитом С1-ингибитора: ретроспективное исследование 194 пациентов / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Д. О. Тимошенко [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2022. – Т. 19. – № 1. – С. 53-66.

18. Наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Е. А. Близнец [и др.] // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 5-19.

19. Первичные иммунодефициты у взрослых – анализ регистра Института иммунологии / Е. А. Латышева, Т. В. Латышева, М. В. Пащенко, С. В. Климова, И. А. Манто // Российский аллергологический журнал. – 2018. – Т. 15. – № 4. – С. 17-25.

20. Персонализированный подход - основа успеха терапии НАО с дефицитом С1-ингибитора / Т. В. Латышева, Е. А. Латышева, Н. Х. Сетдикова, И. А. Манто // Поликлиника. – 2020. – № 1-2. – С. 6-12.

21. Сложности дифференциальной диагностики ангиоотёков, вызванных медиаторами тучных клеток и брадикинином, на примере серии клинических случаев / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Д. О. Тимошенко, Т. В. Латышева // Российский аллергологический журнал. – 2021. – Т. 18. – № 2. – С. 131-137.

22. Случай аутосомно-рецессивного наследования наследственного ангионевротического отека I типа / А. В. Дмитриева, Т. В. Латышева, А. В. Поляков, Е. А. Близнец // Российский аллергологический журнал. – 2012. – Т. 1. – № 1. – С. 98-101.

23. Случай наследственного ангионевротического отека / Р. Х. Бурнашева, Р. С. Фассахов, В. В. Храмов [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 1989. – Т. 70. – № 1. – С. 64-65.

24. Характеристика молекулярно-генетических дефектов и клинических особенностей в группе пациентов с наследственным ангионевротическим отеком 1-го и 2-го типов / Н. Б. Кузьменко, Е. А. Викторова, А. В. Павлова [и др.] // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2017. – № 4. – С. 35-42.

25. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema / T. Bowen, M. Cicardi, H. Farkas [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 6. – № 24. – P. 1-13.

26. A European Multicenter Study of Phenylalanine Hydroxylase Deficiency: Classification of 105 Mutations and a General System for Genotype-Based Prediction of Metabolic Phenotype / P. Guldberg, F. Rey, J. Zschocke [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 1998. – Vol. 63. – № 1. – P. 71-79.

27. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency / E. Rubinstein, L. E. Stolz, A. L. Sheffer [et al.] // *BMC Gastroenterology*. – 2014. – Vol. 14. – № 1. – P. 71.

28. Activation of the Complement, Coagulation, Fibrinolytic and Kallikrein-Kinin Systems During Attacks of Hereditary Angioedema / E. Nielsen, H. Johansen, K. Høgåsen [et al.] // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 1996. – Vol. 44. – № 2. – P. 185-192.

29. Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results / P. Kawalec, P. Holko, A. Paszulewicz, K. Obtulowicz // *Pneumonologia i alergologia polska*. – 2013. – Vol. 81. – № 2. – P. 95-104.

30. Akaike, H. A New Look at the Statistical Model Identification / H. Akaike // *IEEE Transactions on Automatic Control*. – 1974. – № 19. – P. 716-723.

31. Akoglu, G. Outcomes of long term treatments of type I hereditary angioedema in a Turkish family / G. Akoglu, G. Yildiz // *Anais Brasileiros de Dermatologia*. – 2017. – Vol. 92. – № 5. – P. 655-660.

32. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema / M. D. Tarzi, A. Hickey, T. Förster [et al.] // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2007. – Vol. 149. – № 3. – P. 513-516.

33. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension

/ M. A. Riedl, J. A. Bernstein, T. Craig [et al.] // *Clinical and translational allergy*. – 2017. – Vol. 7. – P. 36.

34. Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification / M. A. Wu, F. Perego, A. Zanichelli, M. Cicardi // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. – 2016. – Vol. 51. – № 2. – P. 162-169.

35. Atkinson, J. C. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema / J. C. Atkinson, M. M. Frank // *Journal of oral pathology & medicine: official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. – 1991. – Vol. 20. – № 3. – P. 139-142.

36. Banerji, A. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. / A. Banerji, D. E. Sloane, A. L. Sheffer // *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. – 2008. – Vol. 100. – № 1, Suppl. 2. – P. 19-22.

37. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema / C. Saule, I. Boccon-Gibod, O. Fain [et al.] // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2013. – Vol. 43. – № 4. – P. 475-482.

38. Boccon-Gibod, I. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema / I. Boccon-Gibod, L. Bouillet // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2012. – Vol. 168. – № 3. – P. 303-307.

39. Bork, K. Hereditary Angioedema: Long-Term Treatment with One or More Injections of C1 Inhibitor Concentrate per Week / K. Bork, J. Hardt // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2011. – Vol. 154. – № 1. – P. 81-88.

40. Bork, K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema / K. Bork // *Immunotherapy*. – 2014. – Vol. 6. – № 5. – C. 533-551.

41. Bork, K. Laryngeal edema and death from asphyxiation after tooth extraction in four patients with hereditary angioedema / K. Bork, S.-E. Barnstend // *The Journal of the American Dental Association*. – 2003. – Vol. 134. – № 8. – C. 1088-1094.

42. Bork, K. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients / K. Bork, A. Bygum, J. Hardt // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2008. – Vol. 100. – № 2. – С. 153-161.
43. Bork, K. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency / K. Bork, J. Hardt, G. Witzke // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 130. – № 3. – С. 692-697.
44. Bork, K. Long-term prophylaxis with C1-inhibitor (C1 INH) concentrate in patients with recurrent angioedema caused by hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency / K. Bork, G. Witzke // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 1989. – Vol. 83. – № 3. – P. 677-682.
45. Bouillet, L. Hereditary Angioedema in Women. Specific Challenges / L. Bouillet, A. Gompel // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2013. – Vol. 33. – № 4. – P. 505-511.
46. Bradykinin-Mediated Angioedema: An Update of the Genetic Causes and the Impact of Genomics / I. Marcelino-Rodriguez, A. Callero, A. Mendoza-Alvarez [et al.] // *Frontiers in Genetics*. – 2019. – Vol. 10. DOI.org/10.3389/fgene.2019.00900
47. Bygum, A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey / A. Bygum // *British Journal of Dermatology*. – 2009. – Vol. 161. – № 5. – P. 1153-1158.
48. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema / T. Bowen, M. Cicardi, H. Farkas [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2004. – Vol. 114. – № 3. – P. 629-637.
49. Canadian hereditary angioedema guideline / S. Betschel, J. Badiou, K. Binkley [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 10. – № 50. – P. 1-18.
50. Characterization of Anaphylaxis After Ecallantide Treatment of Hereditary Angioedema Attacks / T. J. Craig, H. H. Li, M. Riedl [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2015. – Vol. 3. – № 2. – P. 206-212.
51. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group / M. Cicardi, W. Aberer, A. Banerji [et al.] // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69. – № 5. – P. 602-616.

52. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema / A. Aabom, K. E. Andersen, C. Fagerberg [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2017. – Vol. 12. – № 1. – P. 55.

53. Clinical features of hereditary angioedema in chinese patients: New findings and differences from other populations / Y. Y. Xu, Y. Jiang, Y. X. Zhi [et al.] // *European Journal of Dermatology*. – 2013. – Vol. 23. – № 4. – P. 500-504.

54. Clinical features of patients with hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene / I. Manto, E. Latysheva, E. Bliznetz [et al.] // *EAACI Hybrid Congress 2021: abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, Madrid - Krakow, 10-12 July 2021*. – Allergy. – 2021. – Vol. 76, S. 110. – P. 557. DOI: 10.1111/all.15093.

55. Coexistence of hereditary angioedema in a case of familial Mediterranean fever with partial response to colchicine / S. E. Bahceci, F. Genel, N. Gulez, H. T. Nacaroglu // *Central European Journal of Immunology*. – 2015. – Vol. 40. – № 1. – P. 115-116.

56. Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children / M. Pedrosa, E. Phillips-Angles, A. López-Lera [et al.] // *Journal of Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 36. – № 1. – P. 16-18.

57. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis / T. Caballero, M. L. Baeza, R. Cabañas [et al.] // *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. – 2011. – Vol. 21. – № 5. – P. 333-347.

58. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. / T. Caballero, M. L. Baeza, R. Cabañas [et al.] // *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. – 2011. – Vol. 21. – № 6. – P. 422-41.

59. Davis, A. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor / A. Davis, F. Lu, P. Mejjia // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2010. – T. 104. – № 11. – P. 886-893.

60. Demonstration of progesterone receptor-mediated gonadotrophin suppression in the human male / B. M. Brady, R. A. Anderson, D. Kinniburgh, D. T. Baird // *Clinical Endocrinology*. – 2003. – Vol. 58. – № 4. – P. 506-512.
61. Disease expression in women with hereditary angioedema / L. Bouillet, H. Longhurst, I. Boccon-Gibod [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2008. – Vol. 199. – № 5. – P. 484.e1-484.e4.
62. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks / T. J. Craig, M. A. Rojavin, T. Machnig [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2013. – Vol. 111. – № 3. – P. 211-215.
63. Effective Treatment of Hereditary Angioedema with Fresh Frozen Plasma in an Emergency Department / M. Pekdemir, M. Ersel, E. Aksay [et al.] // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2007. – Vol. 33. – № 2. – P. 137-139.
64. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. / T. Craig, R. Shapiro, A. Vegh [et al.] // *Allergy & rhinology (Providence, R.I.)*. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 13-19.
65. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks / T. J. Craig, R. J. Levy, R. L. Wasserman [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 124. – № 4. – P. 801-808.
66. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies / E. Aygören-Pürsün, M. Magerl, A. Maetzel, M. Maurer // *Orphanet J Rare Dis* – 2018. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-9.
67. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group / M. Cicardi, K. Bork, T. Caballero [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – № 2. – P. 147-157.
68. Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlations in angiodema / E. Verpy, M. Biasotto, M. Brai [et al.] // *American journal of human genetics*. – 1996. – Vol. 59. – № 2. – P. 308-319.

69. F12-46C/T polymorphism as modifier of the clinical phenotype of hereditary angioedema / M. Speletas, A. Szilágyi, D. Csuka [et al.] // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 70. – № 12. – P. 1661-1664.

70. First report of icatibant treatment in a pregnant patient with hereditary angioedema / H. Farkas, K. V. Kóhalmi, N. Veszeli [et al.] // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2016. – Vol. 42. – № 8. – P. 1026-1028.

71. Forrest, A. Hereditary angioedema: death after a dental extraction / A. Forrest, N. Milne, A. Soon // *Australian Dental Journal*. – 2017. – Vol. 62. – № 1. – P. 107-110.

72. Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema / E. Pappalardo, M. Cicardi, C. Duponchel [et al.] // *The Journal of allergy and clinical immunology*. – 2000. – Vol. 106. – № 6. – P. 1147-54.

73. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema / M. Prematta, J. G. Gibbs, E. L. Pratt [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2007. – Vol. 98. – № 4. – P. 383-388.

74. Genotype-phenotype correlations in Brazilian patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency / L. S. M. Maia, A. S. Moreno, M. P. L. Ferriani [et al.] // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 74. – № 5. – P. 1013-1016.

75. Germenis, A. E. The Genetics of Hereditary Angioedema the Iceberg Slowly Emerges / A. E. Germenis, M. Speletas // *The Journal of Angioedema*. – 2016. – Vol. 2. – № 1. – P. 8-17.

76. Germenis, A. E. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited / A. E. Germenis, M. Speletas // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. – 2016. – Vol. 51. – № 2. – P. 170-182.

77. GJB2 Mutations and Degree of Hearing Loss: A Multicenter Study / R. L. Snoeckx, P. L. M. Huygen, D. Feldmann [et al.] // *The American Journal of Human Genetics*. – 2005. – Vol. 77. – № 6. – P. 945-957.

78. Gröner, A. Pathogen safety of human C1 esterase inhibitor concentrate / A. Gröner, T. Nowak, W. Schäfer // *Transfusion*. – 2012. – Vol. 52. – № 10. – P. 2104-2112.

79. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency / K. Bork, E. Aygören-Pürsün, M. Bas. [et al.]. – *Allergo Journal International*. – 2019. – Vol. 25. – № 1. – P. 16-29.

80. HAEdb: a novel interactive, locus-specific mutation database for the C1 inhibitor gene / L. Kalmár, T. Hegedüs, H. Farkas [et al.] // *Human mutation*. – 2005. – Vol. 25. – № 1. – P. 1-5.

81. Henry, Li H. Update on the Use of C1-Esterase Inhibitor Replacement Therapy in the Acute and Prophylactic Treatment of Hereditary Angioedema / H. Henry Li, M. Riedl, J. Kashkin // *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. – 2019. – Vol. 56. – № 2. – P. 207-218.

82. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond / A. Agostoni, E. Aygörenpürsün, K. Binkley [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2004. – Vol. 114. – № 3. – P. S51-S131.

83. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: evidence of genotype-phenotype association in patients from institute of immunology FMBA of Russia / I. Manto, E. Latysheva, T. Latysheva [et al.] // *EAACI Hybrid Congress 2021: abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, Madrid - Krakow, 10-12 July 2021. - Allergy. - 2021. - Vol. 76, S. 110. - P. 373. DOI: 10.1111/all.15093*

84. Hereditary angio-oedema: Effective treatment with the progestogen-only pill in a young woman [5] / L. Amar, O. Lidove, J. E. Kahn [et al.] // *British Journal of Dermatology*. – 2004. – Vol. 151. – № 3. – P. 713-714.

85. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort / M. L. O. Alonso, S. O. R. Valle, R. P. Tórtora [et al.] // *International Journal of Dermatology*. – 2019. – P. ijd.14676.

86. Hereditary angioedema: First report of the Brazilian registry and challenges / A. S. Grumach, S. O. R. Valle, E. Toledo [et al.] // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. – 2013. – Vol. 27. – № 3. – e338-344. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04670.x

87. Hereditary angioedema: Molecular and clinical differences among European populations / M. Speletas, A. Szilagyi, F. Psarros [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2015. – Vol. 135. – № 2. – P. 570-573. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.08.007

88. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. / K. Bork, G. Meng, P. Staubach, J. Hardt // *The American journal of medicine*. – 2006. – Vol. 119. – № 3. – P. 267-74.

89. Hereditary Angioedema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment / M. Maurer, W. Aberer, L. Bouillet [et al.] // *PLoS ONE*. – 2013. – Vol. 8. – № 2. – P. e53773.

90. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy / K. Bork, K. Wulff, J. Hardt [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2009. – Vol. 124. – № 1. – P. 129-134.

91. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Macedonia: clinical characteristics, novel SERPING1 mutations and genetic factors modifying the clinical phenotype / V. Grivčeva-Panovska, M. Košnik, P. Korošec [et al.] // *Annals of Medicine*. – 2018. – Vol. 50. – № 3. – P. 269-276.

92. Hereditary angioedema due to C1 – inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study / U. C. Steiner, C. Weber-Chrysochoou, A. Helbling [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. 43.

93. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: patient registry and approach to the prevalence in Spain / O. Roche, A. Blanch, T. Caballero [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2005. – Vol. 94. – № 4. – P. 498-503.

94. Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency in Serbia: Two Novel Mutations and Evidence of Genotype-Phenotype Association / S. S. Andrejević, P. Korošec, M. Šilar [et al.] // *PLOS ONE*. – 2015. – Vol. 10. – № 11. – P. e0142174.

95. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients / L. Bouillet, D. Launay, O. Fain [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2013. – Vol. 111. – № 4. – P. 290-294.

96. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema / M. Cicardi, A. Banerji, F. Bracho [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 363. – № 6. – P. 532-541.

97. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3 / W. R. Lumry, H. Farkas, D. Moldovan [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2015. – Vol. 168. – № 1. – P. 44-55.

98. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency / T. Caballero, H. Farkas, L. Bouillet [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 129. – № 2. – P. 308-320.

99. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency / H. Farkas, I. Martinez-Saguer, K. Bork [et al.] // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2017. – Vol. 72. – № 2. – P. 300-313.

100. Kaplan, A. P. Treatment of urticaria / A. P. Kaplan // *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 19. – № 4. – P. 387-392.

101. Karim, Y. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema / Y. Karim // *Journal of Clinical Pathology*. – 2004. – Vol. 57. – № 2. – P. 213-214.

102. Kuhl, H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration / H. Kuhl // *Climacteric*. – 2005. – Vol. 8. – № Sup 1. – P. 3-63.

103. Kuhl, H. Pharmacology of Progestogens / H. Kuhl // *Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*. – 2011. – № 8. – P. 157-177.

104. Laurent, J. Hereditary angioneurotic edema: norgestrienone is not effective in every case. / J. Laurent, C. Jamin, G. Lagrue // *Presse medicale (Paris, France)*. – 1987. – Vol. 16. – № 42. – P. 2132.

105. Less severe clinical manifestations in patients with hereditary angioedema with missense C1INH gene mutations / A. Bors, D. Csuka, L. Varga [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2013. – Vol. 131. – № 6. – P. 1708-1711.e3.

106. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema / G. Füst, H. Farkas, D. Csuka [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2011. – Vol. 41. – № 3. – P. 256-262.

107. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency / T. Craig, P. Busse, R. G. Gower [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2018. – Vol. 121. – № 6. – P. 673-679.

108. Longhurst, H. J. Hereditary and other orphan angioedemas: A new prophylactic option at last? / H. J. Longhurst // *Clinical and Experimental Allergy*. – 2013. – Vol. 43. – № 4. – P. 380-382.

109. Maitrot-Mantelet, L. Antigonadotropic progestogens as contraceptive agents in women with contraindication to combined pill / L. Maitrot-Mantelet, A. Agopian, A. Gompel // *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*. – 2010. – Vol. 3. – № 3. – P. 441-447.

110. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency / M. M. Frank, B. Zuraw, A. Banerji [et al.] // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 138. – № 5. – P. e20160575. DOI: 10.1542/peds.2016-0575

111. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency / J. Jurado-Palomo, J. M. Muñoz-Caro, M. C. López-Serrano [et al.] // *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. – 2013. – Vol. 23. – № 1. – P. 1-6.

112. Manto, I. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: epidemiology and clinical characteristics of patients from institute of immunology FMBA of Russia / I. Manto, E. Latysheva, T. Latysheva // *EAACI Hybrid Congress 2021: abstracts from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology Hybrid Congress, Madrid - Krakow, 10-12 July 2021*. – *Allergy*. – 2021. – Vol. 76, S. 110. – P. 370. DOI: 10.1111/all.15093.

113. Martinez-Saguer, I. Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns / I. Martinez-Saguer, H. Farkas // *Pediatrics*. – 2016. – Vol. 137. – № 2. – P. e20152411. DOI: 10.1542/peds.2015-2411

114. Maurer, M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options / M. Maurer, M. Magerl // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2010. – Vol. 8. – № 9. – P. 663-672.

115. Maurer, M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivates: a critical appraisal and potential alternatives / M. Maurer, M. Magerl // *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. – 2011. – Vol. 9. – № 2. – P. 99-107.

116. Misleading symptoms of hereditary angioedema type II mimicking familial mediterranean fever / M. Barešić, B. Karanović, D. Coen Herak [et al.] // *Acta Reumatologica Portuguesa*. – 2020. – Vol. 45. – № 2. – P. 143-146.

117. Misra, L. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician / L. Misra, N. Khurmi, T. Trentman // *Indian Journal of Anaesthesia*. – 2016. – T. 60. – № 8. – C. 534-541.

118. Mühlberg, H. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angio-oedema / H. Mühlberg, N. Ettl, M. Magerl // *Clinical and Experimental Dermatology*. – 2016. – Vol. 41. – № 4. – P. 366-371.

119. Mutation screening of the C1 inhibitor gene among Hungarian patients with hereditary angioedema / L. Kalmár, A. Bors, H. Farkas [et al.] // *Human Mutation*. – 2003. – Vol. 22. – № 6. – P. 498-498.

120. Mutational spectrum and geno-phenotype correlation in Chinese families with Hereditary Angioedema / Y.-Y. Xu, Y.-X. Zhi, J. Yin [et al.] // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2012. – Vol. 67. – № 11. – P. 1430-1436.

121. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency / A. Bygum, C. R. Fagerberg, D. Ponard [et al.] // *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2011. – Vol. 66. – № 1. – P. 76-84.

122. Mutational spectrum of the C1 inhibitor gene in a cohort of italian patients with hereditary angioedema: Description of nine novel mutations / V. Bafunno, M. Bova, S. Loffredo [et al.] // *Annals of Human Genetics*. – 2014. – Vol. 78. – № 2. – P. 73-82.

123. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. / M. Bas, V. Adams, T. Suvorava [et al.] // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62. – № 8. – P. 842-56.
124. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation / K. Bork, K. Wulff, B. S. Möhl [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2021. – Vol. 148. – № 4. – P. 1041-1048.
125. Novelties in the diagnosis and treatment of angioedema / M. Cicardi, C. Suffritti, F. Perego, S. Caccia // *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. – 2016. – Vol. 26. – № 4. – P. 212-221.
126. Obtulowicz, K. Bradykinin-mediated angioedema / K. Obtulowicz // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 126. – № 1–2. – P. 76-85.
127. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany - the Frankfurt experience / E. Aygören-Pürsün, I. Martinez-Saguer, E. Rusicke [et al.] // *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. – 2010. – Vol. 6. – № 21. – P. 1-4.
128. Patient-reported burden of hereditary angioedema: findings from a patient survey in the United States / A. Banerji, K. H. Davis, T. M. Brown [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2020. – Vol. 124. – № 6. – P. 600-607.
129. Pediatric Hereditary Angioedema: Onset, Diagnostic Delay, and Disease Severity / S. C. Christiansen, D. K. Davis, A. J. Castaldo, B. L. Zuraw // *Clinical Pediatrics*. – 2016. – Vol. 55. – № 10. – P. 935-942.
130. Perioperative course in patients with hereditary or acquired angioedema / L. S. Macbeth, G. W. Volcheck, J. Sprung, T. N. Weingarten // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2016. – Vol. 34. – P. 385-391.
131. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases / M. Peled, L. Ardekian, A. Schnarch, D. Laufer // *Quintessence international* (Berlin, Germany : 1985). – 1997. – Vol. 28. – № 3. – P. 169-171.
132. Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects / F. Z. Stanczyk, J. P. Hapgood, S. Winer, D. R. Mishell // *Endocrine Reviews*. – 2013. – Vol. 34. – № 2. – P. 171-208.

133. Prophylaxis in hereditary angioedema (HAE) with C1 inhibitor deficiency / J. Greve, U. Strassen, M. Gorczyza [et al.] // *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* – 2016. – Vol. 14. – № 3. – P. 266-275.

134. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial / W. R. Lumry, H. H. Li, R. J. Levy [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* – 2011. – Vol. 107. – № 6. – P. 529-537.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2011.08.015

135. Replacement therapy in Hereditary angioedema / R. J. Pickering, J. R. Kelly, R. A. Good, H. Gewurz // *The Lancet.* – 1969. – Vol. 293. – № 7590. – P. 326-330.

136. Review of Recent Guidelines and Consensus Statements on Hereditary Angioedema Therapy with Focus on Self-Administration / M. Cicardi, T. J. Craig, I. Martinez-Saguer [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology.* – 2013. – Vol. 161. – № s1. – P. 3-9.

137. Riedl, M. A. Critical appraisal of androgen use in hereditary angioedema: a systematic review / M. A. Riedl // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* – 2015. – Vol. 114. – № 4. – P. 281-288.e7. DOI:10.1016/j.anai.2015.01.003

138. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II - the natural history / E. Aygören-Pürsün, I. Martinez Saguer, W. Kreuz [et al.] // *Allergy.* – 2013. – Vol. 68. – № 8. – P. 1034-1039.

139. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study / K. Bork, J. Hardt, P. Staubach-Renz, G. Witzke // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* – 2011. – Vol. 112. – № 1. – P. 58-64.

140. Sabharwal, G. Pediatric hereditary angioedema: an update / G. Sabharwal, T. Craig // *F1000Research.* – 2017. – Vol. 6. – № 0. – P. 1205.

141. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data / M. A. Riedl, A. Bygum, W. Lumry [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* – 2016. – Vol. 4. – № 5. – P. 963-971.

142. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema / J. Fox, A. B. Vegh, I. Martinez-Saguer [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2017. – Vol. 38. – № 3. – P. 216-221.

143. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients / P. Busse, J. Baker, I. Martinez-Saguer [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2017. – Vol. 5. – № 4. – P. 1142-1145.

144. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes / D. Ponard, C. Gaboriaud, D. Charignon [et al.] // *Human Mutation*. – 2020. – Vol. 41. – № 1. – P. 38-57.

145. Serres, J. De. Safety and efficacy of pasteurized C1 inhibitor concentrate (Berinert P) in hereditary angioedema: a review. jean.de.serres@aventis.com. / J. De Serres, A. Gröner, J. Lindner // *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association : official journal of the European Society for Haemapheresis*. – 2003. – Vol. 29. – № 3. – P. 247-254.

146. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry / M. Magerl, M. Frank, W. Lumry [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. – 2017. – Vol. 118. – № 1. – P. 110-112.

147. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor - a long-term survey / H. Farkas, Z. Zotter, D. Csuka [et al.] // *Allergy*. – 2012. – Vol. 67. – № 12. – P. 1586-93.

148. Sitruk-Ware, R. Pharmacological profile of progestins / R. Sitruk-Ware // *Maturitas*. – 2004. – Vol. 61. – № 1-2. – P. 151-7.

149. Sitruk-Ware, R. Pharmacology of different progestogens: the special case of drospirenone / R. Sitruk-Ware // *Climacteric: the journal of the International Menopause Society*. – 2005. – Vol. 8, Suppl 3. – P. 4-12.

150. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology / S. Richards, N. Aziz, S. Bale [et al.] // *Genetics in Medicine*. – 2015. – Vol. 17. – № 5. – P. 405-423.

151. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial / H. H. Li, S. Mycroft, S. Christiansen [et al.] // *Allergy and Asthma Proceedings*. – 2018. – Vol. 39. – № 5. – P. 365-370.
152. Successful and Safe Use Of Icatibant For Life-Threatening Angioedema Attack During Pregnancy In a Patient With Hereditary Angioedema Type I / K. Bouffleur, L. Delcaro, D. L. Cordeiro [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2014. – Vol. 133. – № 2. – P. AB36.
153. Syed, Y. Y. Lanadelumab: First Global Approval. / Y. Y. Syed // *Drugs*. – 2018. – Vol. 78. – № 15. – P. 1633-1637.
154. The antigonadotropic activity of progestins (19-nortestosterone and 19-norprogesterone derivatives) is not mediated through the androgen receptor / B. Couzinet, J. Young, S. Brailly [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1996. – Vol. 81. – № 12. – P. 4218-4223.
155. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures / H. Farkas, L. Gyenyey, E. Gidófalvy [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. – 1999. – Vol. 57. – № 4. – P. 404-408.
156. The Human Gene Mutation Database: towards a comprehensive repository of inherited mutation data for medical research, genetic diagnosis and next-generation sequencing studies / P. D. Stenson, M. Mort, E. V Ball [et al.] // *Human genetics*. – 2017. – Vol. 136. – № 6. – P. 665-677.
157. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency / Z. Zotter, D. Csuka, E. Szabó [et al.] // *Orphanet journal of rare diseases*. – 2014. – Vol. 9. – № 44. – P. 1-6.
158. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update / M. Maurer, M. Magerl, I. Ansotegui [et al.] // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73. – № 8. – P. 1575-1596.
159. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update / M. Maurer, M. Magerl, I. Ansotegui [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2018. – Vol. 11. – P. 5.

160. The turkish hereditary angioedema pilot study (TURHAPS): The first turkish series of hereditary angioedema / B. Kesim, Z. O. Uyguner, A. Gelincik [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2011. – Vol. 156. – № 4. – P. 443-450.

161. The use of tranexamic acid for on-demand and prophylactic treatment of hereditary angioedema – A systematic review / T. Horiuchi, M. Hide, K. Yamashita, I. Ohsawa // *Journal of Cutaneous Immunology and Allergy*. – 2018. – Vol. 1. – № 4. – P. 126-138.

162. Traitements des angioedèmes héréditaires: Recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014de Bordeaux) / L. Bouillet, A. Lehmann, A. Gompel [et al.] // *Presse Medicale*. – 2015. – Vol. 44. – № 5. – P. 526-532.

163. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema / H. Farkas, A. Reshef, W. Aberer [et al.] // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2017. – Vol. 5. – № 6. – P. 1671-1678.e2.

164. Treatment of HAE Attacks in the Icatibant Outcome Survey: An Analysis of Icatibant Self-Administration versus Administration by Health Care Professionals / D. Hernández Fernandez de Rojas, E. Ibañez, H. Longhurst [et al.] // *International Archives of Allergy and Immunology*. – 2015. – Vol. 167. – № 1. – P. 21-28.

165. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone / H. W. Ott, V. Mattle, D. Hadziomerovic [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2007. – Vol. 66. – № 2. – P. 180-184.

166. Type I and type II hereditary angioedema: Clinical and laboratory findings in Iranian patients / F. Kargarsharif, N. Mehranmehr, S. Z. Fard [et al.] // *Archives of Iranian Medicine*. – 2015. – Vol. 18. – № 7. – P. 425-429.

167. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema / Y.-Y. Xu, Y.-X. Zhi, R.-L. Liu [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. – 2014. – Vol. 112. – № 6. – P. 539-544.e1. DOI: 10.1016/j.anai.2014.03.003

168. Use of a C1 Inhibitor Concentrate in Adults ≥ 65 Years of Age with Hereditary Angioedema: Findings from the International Berinert[®] (C1-INH) Registry / A. Bygum,

I. Martinez-Saguer, M. Bas [et al.] // *Drugs and Aging*. – 2016. – Vol. 33. – № 11. – P. 819-827.

169. Viral safety of C1-inhibitor NF / F. G. Terpstra, M. Kleijn, A. H. L. Koenderman [et al.] // *Biologicals: journal of the International Association of Biological Standardization*. – 2007. – Vol. 35. – № 3. – P. 173-181.

170. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema / T. Craig, E. A. Pürsün, K. Bork [et al.] // *World Allergy Organization Journal*. – 2012. – Vol. 5. – № 12. – P. 182-199.

171. Wautier, J. L. Norgestrienone, a possible therapeutic agent in hereditary angioneurotic edema / J. L. Wautier, J. P. Caen // *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. – 1986. – Vol. 15. – № 40. – P. 2023.

172. Weisberg, E. Progestogen-only methods of contraception / E. Weisberg // *Australian Prescriber*. – 1999. – Vol. 22. – № 1. – P. 6-8.

173. Weldon, D. Differential Diagnosis of Angioedema / D. Weldon // *Immunology and Allergy Clinics of North America*. – 2006. – Vol. 26. – № 4. – P. 603-613.

174. Williams A. H. Perioperative management for patients with hereditary angioedema / A. H. Williams, T. J. Craig // *Allergy & Rhinology*. – 2015. – Vol. 6. – № 1. – P. 50-55.

175. Zanichelli, A. Icatibant Exposure During Pregnancy in a Patient With Hereditary Angioedema / A. Zanichelli, M. Mansi, G. Periti // *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. – 2015. – Vol. 25. – № 6. – P. 447-449.

176. Zuraw, B. L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting / B. L. Zuraw // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2018. – Vol. 141. – № 3. – P. 884-885.

177. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update / M. Maurer, M. Magerl, S. Betschel [et al.] // *Allergy*. – 2022. – Vol. 00 – P. 1–30. DOI:10.1111/all.15214

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Критерии диагностики НАО с дефицитом С1-ИНГ

Таблица А.1 [15]

	НАО с дефицитом С1-ИНГ
<p>Диагностические критерии для первого обследуемого пациента в семье</p>	<p>≥ 1 критерия: Рецидивирующие периферические АО Рецидивирующие абдоминальные атаки АО верхних дыхательных путей Дополнительный критерий: Семейный анамнез И диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности И ≥ 1 критерия: диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности при повторном исследовании выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене <i>SERPING1</i></p>
<p>Диагностические критерии для пациентов с клиническими проявлениями НАО, у которых есть член семьи с подтвержденным диагнозом НАО и установленным типом</p>	<p>У пациента есть родственник с подтвержденным диагнозом НАО и установленным типом ≥ 1 критерия: Рецидивирующие АО Рецидивирующие абдоминальные атаки АО верхних дыхательных путей И ≥ 1 критерия: диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене <i>SERPING1</i> (как у родственника)</p>
<p>Диагностические критерии для пациентов без клинических проявлений НАО (доклиническая стадия), у которых есть член семьи с подтвержденным диагнозом НАО</p>	<p>У пациента есть родственник (кровный) с подтвержденным диагнозом НАО с дефицитом С1-ИНГ и установленным типом И ≥ 1 критерия: диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене <i>SERPING1</i> (как у родственника)</p>

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Дифференциальная диагностика ангиоотечек, вызванных БК
и медиаторами тучных клеток и/или базофилов

Таблица Б.1 [11]

	АО, вызванные БК	АО, вызванные медиаторами тучных клеток и/или базофилов
Крапивница	–	++
Отек верхних дыхательных путей	++	–
Бронхоспазм	+/-	++
Боли в животе	++	+/-
Гипотензия	+/-	+
Продолжительность	36-120 часов	< 48 часов
Эффективность сГКС и антигистаминных препаратов	Нет эффекта	Есть эффект
Характерные триггерные факторы	Травма, стресс, прием иАПФ, эстрогенсодержащих препаратов	Прием препаратов, пища, укус насекомого
Диагностический критерий	Уровень и функциональная активность С1-ИНГ, С1q, антитела к С1-ИНГ	Специфические IgE, кожные пробы, триптаза

ПРИЛОЖЕНИЕ В. Дифференциальная диагностика АО, вызванных БК

Таблица В.1 [11]

	НАО			ПАО	
	НАО I типа	НАО II типа	НАО- нС1-ИНГ	ПАО	АО, вызванные иАПФ
С1-ИНГ	↓	N/↑	N	↓	N
Функциональная активность С1-ИНГ	↓	↓	N	↓	N
С4	↓	↓	N	↓	N
С1q	N	N	N	↓	N
Антитела к С1-ИНГ	–	–	–	+	–
Генетическая мутация	<i>SERPING1</i>	<i>SERPING1</i> экзон 8	FXII ANGPT1 PLG KNG1	–	–

ПРИЛОЖЕНИЕ Г. Дифференциальная диагностика боли в животе при НАО
с дефицитом С1-ИНГ и Семейной средиземноморской лихорадки

Таблица Г.1

	НАО	Семейная средиземноморская лихорадка
Характерный возраст дебюта	< 20 лет	< 20 лет
Боли в животе по типу «острого живота»	+	+
Госпитализации в хирургический стационар/ необоснованные хирургические вмешательства	+	+
Средняя продолжительность атак	1-3 дня	1-3 дня
Эффективность НПВС и спазмолитиков для купирования болевого синдрома	–	–
Кожные проявления	маргинальная эритема	эритема по типу рожистого воспаления
Суставные проявления	АО сустава (очень редко)	(моно) артрит
Боль в животе	отек стенки кишечника асцит	перитонит
Другие симптомы	АО	лихорадка
Семейный анамнез	может быть отягощен	может быть отягощен
Влияние эстрогенсодержащих препаратов	могут ухудшить течение заболевания	могут ухудшить течение заболевания

ПРИЛОЖЕНИЕ Д. Терапия НАО с дефицитом С1-ИНГ (препараты,
зарегистрированные в РФ)

Таблица Д.1 [15]

Направление терапии	Препарат	Режим приема у взрослых	Режим приема у детей
Купирование АО	Икатибант	30 мг п/к	С 2-х лет, в зависимости от массы тела 12 кг–25 кг 10 мг 26 кг–40 кг 15 мг 41 кг–50 кг 20 мг 51 кг–65 кг 25 мг > 65 кг 30 мг
	Ингибитор С1-эстеразы человека	20 МЕ в/в	20 МЕ в/в
	Свежезамороженная плазма	400 мл в/в	10 мл/кг массы тела в/в
Краткосрочная профилактика	Ингибитор С1-эстеразы человека	1000 МЕ в/в	15-30 МЕ/кг массы тела в/в
	Даназол	2,5-10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2-3 дня (максимальная доза 600 мг)	
	Свежезамороженная плазма	400 мл в/в	10 мл/кг массы тела
Долгосрочная профилактика	Даназол	100 мг через 1 день – 600 мг/сут	2,5 мг/кг массы тела
	Транексамовая кислота	30-50 мг/кг массы тела, разделенных на 4 приема (до 6 мг)	20-40 мг/кг массы тела, разделенных на 4 приема
	Ингибитор С1-эстеразы	500-3000 МЕ в/в	20 МЕ/кг массы тела
	Прогестины	Согласно инструкции к конкретному препарату	Не применяются
	Ланаделумаб	300 мг п/к 1 раз в 2 или в 4 недели	С 12 лет 300 мг п/к 1 раз в 2 или в 4 недели

ПРИЛОЖЕНИЕ Е. Обследование перед началом и во время приема препаратов
для ДСП

Таблица Е.1 [8; 15]

Препараты	Обследование перед назначением	Обследование 1 раз в 6 месяцев	Ежегодное обследование
Даназол	Общий анализ крови; УЗИ органов брюшной полости; печеночные ферменты; липидный профиль; общий анализ мочи	При осмотре: стигмы вирилизации, масса тела, АД; общий анализ крови; УЗИ органов брюшной полости; печеночные ферменты; липидный профиль; общий анализ мочи	УЗИ органов брюшной полости; α -фетопротеин
Транексамовая кислота	Коагулограмма	Биохимический анализ крови: печеночные ферменты, показатели работы почек, КФК; общий анализ мочи	Осмотр врача-офтальмолога
Ингибитор С1-эстеразы человека	Серологическое исследование на ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С, парвовирус В19		Серологическое исследование на ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С, парвовирус В19
Прогестагены	Консультация акушера-гинеколога	Не проводится	Консультация акушера-гинеколога
Ланаделумаб		АЛТ и АСТ	

ПРИЛОЖЕНИЕ Ж. Классификация прогестинов

Таблица Ж.1 [148]

			Статус в России	Антигонадотропный эффект	Эстрогеновый эффект		Андрогенный эффект		Глюкокортикоидный эффект	Антиминералкортикоидный эффект
					Про-	Анти-	Про-	Анти-		
	Прогестерон		Утрожестан	+	-	+	+	-	+/-	+/-
Прегнаны не ацелированные	Дидрогестрон	по собственным данным: редко влияет на течение НАО	Дюфастон	-	-	+	-	+/-	-	+/-
	Медрогестерон		нет в России	+	-	+	-	+/-		
Прегнаны ацелированные	Медроксипрогестерона ацетат	хороший эффект при НАО, но применение ограничено из-за высокого глюкокортикоидного и андрогенного эффекта	Провера	+	-	+	+/-	-	+	-
	Мегестрола ацетат		Мегейс	+	-	+	+/-	+	+	-
	Хлормадинона ацетат	положительный опыт за рубежом	только КОК	+	-	+	-	+	+	-
	Ципротерона ацетат	ухудшение НАО за счет выраженных антиандрогенных свойств	Андрокур	+	-	+	-	++	+	-
19-норпреганы: не ацелированные	Демегестрон		нет в России	+	-	+	-	-	-	-
	Промегестон		нет в России	+	-	+	-	-	-	-
	Тримегестон		нет в России	+	-	+	-	+/-	-	+/-
19-норпреганы: ацелированные	Номегестрола ацетат	положительный опыт за рубежом	только КОК	+	-	+	+	+/-	-	-
	Нестерон		нет в России	+	-	+	-	-	-	-

Продолжение Таблицы Ж.1 [148]

			Статус в России	Антигонадотропный эффект	Эстрогеновый эффект		Андрогенный эффект		Глюкокортикоидный эффект	Антиминералкортикоидный эффект
					Про-	Анти-	Про-	Анти-		
19-нортестостероны: эстраны	Норэтистерон		Норколут	+	+	+	+	-	-	-
	Норэтистерон ацетат	положительный опыт за рубежом	нет в России	+	+	+	+	-	-	-
	Нортинодрел		нет в России	+	+	+/-	+/-	-	-	-
	Линестрол	положительный опыт за рубежом	Оргаметрил	+	+	+	+	-	-	-
	Тиболон	Разработан для лечения остеопороза в менопаузе. Использован у 8 женщин с НАО в пре- и постменопаузе с хорошим эффектом	Ледибон ЛивиаЛ	+	+	-	+	-	-	-
	Диеногест	собственный положительный опыт	Визанна	+	+/-	+	-	+	-	-
19-нортестостероны: гонаны	Левоноргестрел	собственный положительный опыт	Мирена Постинор Эскапел	+	-	+	+	-	-	-
	Норгестимат			+	-	+	+	-	-	-
	Дезогестрел	собственный положительный опыт	Лактинет Чарозетта	+	-	+	+	-	-	-
	Гестоден		только КОК	+	-	+	+	-	+	+
Дериваты спиронолактона	Дроспиренон		только КОК	+	-	+	-	+	-	+

ПРИЛОЖЕНИЕ И. Данные о пациентках, получавших терапию прогестинами

Таблица И.1

№	Тип НАО	Возраст пациентки и на момент начала терапии	Сопутствующие гинекологические заболевания	Предшествующая ДСП			Прогестин/осложнения	Причина отмены прогестина	Оценка эффективности наиболее успешного курса терапии прогестинами			Информация о других курсах терапии прогестинами		
				Препарат, режим приема	Эффект на течение НАО	НЯ			Название препарата	Продолжительность курса (количество месяцев)	Эффективность	Название препарата	Продолжительность курса (количество месяцев)	Эффективность
1	II	18	дисменорея	транексамовая кислота 3 г/сут	без эффекта	не зафиксировано	нерегулярные менструальные кровотечения	продолжает принимать	Дезогестрел	12	полная	не было		
2	I	35	нет	даназол 200 мг/сут	без эффекта	маточное кровотечение	линэстренол 5 мг, дезогестрел - нерегулярные менструальные кровотечения	НЯ	Диеногест	18	частичная	дезогестрел	3	отсутствует
												линэстренол 5 мг	4	отсутствует
3	I	35	дисплазия шейки матки				набор массы тела	продолжает принимать	Дезогестрел	60	полная	не было		
4	I	25	нет				изменение настроения, набор массы тела, нерегулярные менструальные кровотечения	НЯ	Дезогестрел	3	отсутствует	не было		
5	I	18	ПКЯ, разрыв кисты яичника в анамнезе	транексамовая кислота 3-4 г/сут	в начале отмечался положительный эффект, затем ускользание терапевтического эффекта	головокружение, слабость	тошнота, нерегулярные менструальные кровотечения	отсутствие эффекта	Дезогестрел	44	частичная	не было		

Продолжение Таблицы И.1

№	Тип НАО	Возраст пациентки на момент начала терапии	Сопутствующие гинекологические заболевания	Предшествующая ДСП			Прогестин/осложнения	Причина отмены прогестина	Оценка эффективности наиболее успешного курса терапии прогестинами			Информация о других курсах терапии прогестинами		
				Препарат, режим приема	Эффект на течение НАО	НЯ			Название препарата	Продолжительность курса (число месяцев)	Эффективность	Название препарата	Продолжительность курса (число месяцев)	Эффективность
6	I	36	нет				линэстренол: ежедневное повышение температуры тела до 37,2С, набор массы тела	продолжает принимать	Линэстренол 5 мг	42	полная	дезогестрел	4	отсутствует
7	I	27	аденомиоз матки, маточные кровотечения				не зафиксировано	отсутствует эффекта	Дезогестрел	2	отсутствует	диенгест	2	отсутствует
8	I	25	эндометриоз				акне, тошнота, кожный зуд, развились на 4-й год приема, разрешились после окончания приема препарата	НЯ	Дезогестрел	40	полная	диенгест	5	полная
9	II	37	нет	даназол 200 мг/сут	полный контроль НАО	набор веса, вирилизация	Линэстренол 5 мг: набор массы тела, акне, изменение настроения, фурункулы, гирсутизм; Дезогестрел: набор массы тела	продолжает принимать	Дезогестрел	36	полная	линэстренол 5 мг/сут	2	полная

Продолжение Таблицы И.1

№	Тип НАО	Возраст пациентки и на момент начала терапии	Сопутствующие гинекологические заболевания	Предшествующая ДСП			Прогестин/осложнения	Причина отмены прогестина	Оценка эффективности наиболее успешного курса терапии прогестинами			Информация о других курсах терапии прогестинами		
				Препарат, режим приема	Эффект на течение НАО	НЯ			Название препарата	Продолжительность курса (количество месяцев)	Эффективность	Название препарата	Продолжительность курса (количество месяцев)	Эффективность
10	I	37	нет	даназол 200 мг/сут	полный контроль НАО	акне, набор массы тела, вирилизация	набор массы тела, нерегулярные менструальные кровотечения	продолжат принимать	Дезогестрел	12	полная	не было		
11	I	27	внематочная беременность в 2015 год				дезогестрел тошнота; линэстренол акне	запланировала беременность	Линэстренол 5 мг	18	полная	дезогестрел	3	отсутствует
12	I	25	нет				изменение настроения, нерегулярные менструальные кровотечения	продолжает принимать	Дезогестрел	60	полная	не было		
13	I	28	нет				не зафиксировано	запланировала беременность	Дезогестрел	4	частичная	линэстренол 5 мг/сут	4	частичная
14	I	31	нет				нерегулярные менструальные кровотечения	продолжает принимать	Дезогестрел	41	полная	не было		
15	II	25	нет	даназол 200 мг/сут	полный контроль заболевания	подъем АСТ и АЛТ в 5 раз	набор массы тела, акне	отсутствие эффекта	Линэстренол 5 мг/сут	12	отсутствует	не было		
16	I	23	нет				нерегулярные менструальные кровотечения	отсутствие эффекта, запланировала беременность	Дезогестрел	18	отсутствует	не было		

Продолжение Таблицы И.1

№	Тип НАО	Возраст пациентки на момент начала терапии	Сопутствующие гинекологические заболевания	Предшествующая ДСП			Прогестин/осложнения	Причина отмены прогестина	Оценка эффективности наиболее успешного курса терапии прогестинами			Информация о других курсах терапии прогестинами		
				Препарат, режим приема	Эффект на течение НАО	НЯ			Название препарата	Продолжительность курса (количество месяцев)	Эффективность	Название препарата	Продолжительность курса (количество месяцев)	Эффективность
17	II	38	эндометриоз				нерегулярные менструальные кровотечения	отсутствие эффекта	Диеноргест	24	частичная	не было		
18	I	37	фиброзно-кистозная мастопатия; миома матки				не зафиксировано	продолжает принимать	Линэстренол 5 мг	37	полная	не было		
19	I	25	нет				нерегулярные менструальные кровотечения	отсутствие эффекта	Дезогестрел	21	частичная	не было		
20	I	43	эндометриоз				изменение настроения	НЯ	Диеноргест	4	полная	не было		
21	I	32	нет				набор массы тела, акне	отсутствие эффекта	Дезогестрел	2	отсутствует	не было		
22	I	34	нет				не зафиксировано	отсутствие эффекта		4	отсутствует	не было		
23	I	20	нет				нерегулярные менструальные кровотечения	продолжает принимать		12	частичная	не было		
24	I	22	нет				не зафиксировано	отсутствие эффекта		6	отсутствует	не было		
25	I	28	нет	транексамовая кислота 4 г/сут	полный контроль НАО	нечеткость зрения	не зафиксировано	отсутствие эффекта		6	0	не было		