

*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

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Латышева Елена Александровна**

**Официальные оппоненты:**

**Щербина Анна Юрьевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации заместитель директора; отделение клинической иммунологии, заведующая отделением

**Ревякина Вера Афанасьевна**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», отделение аллергологии и диетотерапии, заведующая отделением

**Ведущая организация:** Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита диссертации состоится «20» сентября 2022 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.08 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



**Калужин Олег Витальевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

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

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 спискастораживающих 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 АО, 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 исследования, сравнение результатов исследований и формирование окончательных выводов на сегодняшний день не представляется возможным [Andrejević и др., 2015; Vafunno и др., 2014; Bors и др., 2013; Grivčeva-Panovska и др., 2018; Maia и др., 2019; Speletas и др., 2015; Xu и др., 2012; Кузьменко и др., 2017].

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 препараты имеют существенные недостатки: ингибиторы фибринолиза обладают низкой эффективностью, ингибитор С1-эстеразы, который также может использоваться off label для ДСП, требует внутривенного введения два раза в неделю и недоступен во многих регионах в связи с высокой стоимостью. 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 [Ott и др., 2007; Saule и др., 2013], показавшие свою эффективность по данным ограниченных клинических наблюдений. 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 пациентов.

Кроме того, несмотря на то, что первые клинические случаи НАО с дефицитом С1-ИНГ были описаны в России в 1988-1989 годах [Андросов, Порошина, Лусс, 1988; Бурнашева и др., 1989], к настоящему моменту существуют единичные исследования на небольших когортах пациентов [Бельтюков и др., 2019; Гусева и др., 2021; Дмитриева и др., 2011; Дьяконова и др., 2014; Кузьменко и др., 2017; Латышева и др., 2018; Юренкова и др., 2013]. 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 АО у пациентов с НАО 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 пациентов 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 сформулированыстораживающие 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 мягкие 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 разработатьстораживающие 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.

### **Методология и методы исследования**

Проведено ретроспективное исследование по комплексном анализе 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 пациентов 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 C1-ИНГ в возрасте от 18 до 45 лет.

### **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 ангиоотекотом с дефицитом C1-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 результатов диссертации**

Апробация материалов диссертации проведена на заседании секции № 3 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России 29.04.2022 года (протокол № 2, секция № 3). 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).

### **Внедрение в практику**

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 РААКИ и одобрены Министерством Здравоохранения Российской Федерации в 2020 году), 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 внедрены в лечебный процесс клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Результаты исследования используются для обучения студентов, врачей-интернов, ординаторов, аспирантов и врачей аллергологов-иммунологов на курсах тематического усовершенствования и постдипломного образования.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

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

### **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.

### **Структура и объем 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.



## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы

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

В исследование было включено 194 пациента с диагнозом НАО с дефицитом С1-ИНГ, подтвержденным в соответствии с принятыми стандартами диагностики [Agostoni и др., 2004; Mauger и др., 2018], из 124 мультиэтнических неродственных российских семей.

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

Для оценки степени тяжести заболевания у пациентов использовалась шкала Вугум 2011 [Вугум и др., 2011].

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 [Richards и др., 2015].

Все выявленные мутации были поделены на два функциональных типа: тяжелые и мягкие (таблица 1) [Andrejević и др., 2015]. Был проведен поиск связи между группой мутации и различными клиническими параметрами течения НАО с дефицитом С1-ИНГ.

**Таблица 1** – Распределение мутаций в гене *SERPING1* по группам

Группа	Варианты мутаций	Количество пациентов (с клиническими симптомами заболевания)	Дети/ взрослые
Тяжелые	нонсенс-мутации дефекты сайтов сплайсинга мутации, приводящие к сдвигу рамки считывания крупные делеции миссенс-мутация в позиции Arg466	106	18/88

**Продолжение Таблицы 1** – Распределение мутаций в гене *SERPING1* по группам

Группа	Варианты мутаций	Количество пациентов (с клиническими симптомами заболевания)	Дети/ взрослые
Мягкие	миссенс-мутации гена <i>SERPING1</i> (кроме миссенс-мутации, приводящей к замене Arg466) мутации, изменяющие длину белка в рамке считывания	25	0/25

В исследование ДСП прогестинами у женщин включались пациенты с НАО с дефицитом С1-ИНГ из первичной выборки, которым была назначена данная терапия. 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; согласие пациентки использовать прогестины в качестве ДСП; отсутствие противопоказаний для назначения прогестинов по заключению гинеколога.

Оценка эффективности и безопасности проводилась проспективно 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. С целью оценки безопасности фиксировались все нежелательные явления на фоне терапии прогестинами.

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 сопряженности, используя критерий хи-квадрат Пирсона. Для таблиц сопряженности  $2 \times 2$  с малыми числами использовался точный критерий Фишера. Разница считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

В ретроспективное исследование по комплексном анализу популяции пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ, состоящих в регистре отделения иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, было включено 194 пациента. Характеристика когорты пациентов отражена в таблице 2.

Таблица 2 – 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 типа (%)	89 %
НАО II типа (%)	11 %
Мужского пола (%)	30 %
Женского пола (%)	70 %
Средний возраст (лет)	35 ± 17
Семейный анамнез (%)	74 %
Смерть родственника от АО гортани (%)	22 %

У 86 % (155 из 181 пациента) пациентов дебют заболевания приходится на первые две декады жизни (средний возраст появления первых симптомов –  $11 \pm 9$  лет). У остальных пациентов первые симптомы заболевания манифестировали в разное время, вплоть до 50 лет. Изолированный периферический АО был стартовым симптомом у 103 пациентов (56,9 %); изолированная абдоминальная атака – у 57 пациентов (31,5 %), оба симптома – у 19 пациентов (10,5 %), у двух пациентов (1,1 %) заболевание манифестировало с АО верхних дыхательных путей.

Наиболее часто наблюдаемые симптомы у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ представлены в таблице 3. Необоснованные хирургические вмешательства были проведены 20 % пациентов, 4 % пациентов перенесли трахеостомию и/или коникотомию хотя бы один раз в жизни.

Таблица 3 – 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. 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 пациента и задержкой постановки диагноза (чем старше пациент, тем больше задержка):  $rS = 0,689, p < 0,001$ .

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. 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).

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 4).

Таблица 4 – Связь АО верхних дыхательных путей с демографическими и клиническими показателями

Демографический или клинический показатель	<i>P</i>
Тип НАО	0,769 <sup>1</sup>
Пол	0,738 <sup>1</sup>
АО лица и шеи в анамнезе	< 0,001 <sup>1</sup>
Абдоминальные атаки в анамнезе	< 0,001 <sup>1</sup>
Маргинальная эритема	0,137 <sup>1</sup>
Возраст пациента	< 0,001 <sup>2</sup>
Возраст появления первых симптомов	0,399 <sup>2</sup>
<sup>1</sup> Хи-квадрат; <sup>2</sup> U-критерий Манна-Уитни	

Для того, 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 [Akaike, 1974]. 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 отмечается значительно большее количество пациентов, перенесших хотя бы однажды АО гортани в более старших возрастных группах, чем в младших ( $p < 0,001$ ) (рисунок 1).



Рисунок 1 – 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) [Манто и др., 2022].

Сравнительный анализ различных аспектов течения заболевания НАО с дефицитом С1-ИНГ в группах детей и взрослых представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнение течения заболевания НАО с дефицитом С1-ИНГ в группах детей и взрослых

Признак	Дети	Взрослые	<i>P</i>
Количество пациентов (n)	31	163	
Средний возраст (лет)	10,8 ± 4,4	40,0 ± 14,6	

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

Таким образом, у взрослых пациентов отмечается значительно более тяжелое течение заболевания по сравнению с детьми ( $p = 0,05$ ) [Манто и др., 2022].

Сравнительный анализ различных аспектов течения заболевания НАО с дефицитом С1-ИНГ в группах пациентов мужского и женского пола не продемонстрировал статистически значимых различий [Манто и др., 2022].

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 1). В одной семье, состоящей из двух пациентов, было выявлено носительство одновременно двух причинно-значимых для НАО миссенс-мутаций (с.971T>A и с.998C>A) на одной хромосоме. Указанные мутации в данной работе классифицированы как мягкие. Чаще всего мутации встречались в экзоне 8 (27 %), экзоне 3 (17 %), экзоне 7 (14 %), экзоне 5 (13 %).

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. Однако не было подтверждено наличия связи между группой мутации и возможностью летального исхода ( $p = 0,776$ , точный тест Фишера).

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 (80 %), так и дети – 29 человек (20 %). Большую часть описываемой выборки

составили пациенты с клиническими проявлениями заболевания – 131 (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 Пирсона) в группе пациентов 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 6.

Таблица 6 – Сравнение демографических параметров у пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ с тяжелыми и мягкими мутациями в гене *SERPING1*

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

При проверке наличия статистически значимых различий в двух исследуемых группах пациентов по отдельным клиническим параметрам (таблица 7), 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).

Таблица 7 – 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
Необоснованные хирургические вмешательства	18	24	0,572
ДСП	75	80	0,795
Трахеостомия	2,8	0,04	0,576

Средний возраст дебюта заболевания ниже в группе пациентов с тяжелыми мутациями, чем в группе пациентов с мягкими мутациями (рисунок 2): 10 и 13,8 лет соответственно – разница статистически значима ( $p = 0,043$ ).

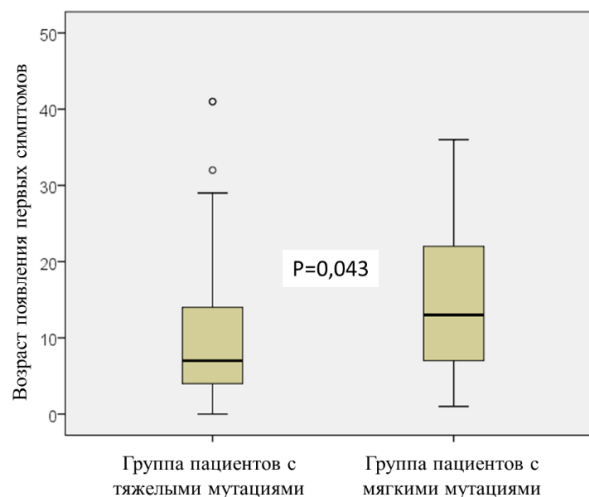


Рисунок 2 – Сравнение возраста дебюта НАО с дефицитом С1-ИНГ в группах пациентов с тяжелыми и мягкими мутациями

Средний уровень общей тяжести течения заболевания по шкале Вугим 2011 в группе пациентов с тяжелыми мутациями был несколько выше, чем в группе пациентов с мягкими мутациями: 7,1 и 6,4 соответственно, однако эта разница не является статистически значимой ( $p = 0,296$ ; U-критерий Манна-Уитни).



В открытое исследование эффективности и безопасности применения прогестинов для ДСП было включено 25 пациенток 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. Отобранным 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 в сутки, 7 (28 %) – диеногест 2 мг в сутки, 6 (24 %) – линэстренол 5 мг в сутки. 7 пациенток (28 %) имели опыт использования нескольких прогестинов.

Во всех случаях прогестины назначались совместно с гинекологом, учитывались сопутствующие гинекологические заболевания и исходная терапия пациентки. 7/25 пациенток (28 %) имели опыт использования нескольких прогестинов.

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 2 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. 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.

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 8.

Таблица 8 – 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
Продолжительность приема (месяцы)	$17,6 \pm 14,98$	$15,67 \pm 12$	$17 \pm 13,14$
Полная эффективность	30 %	50 %	57,1 %
Частичная эффективность	20 %	33,3 %	14,3 %
Нет эффекта	50 %	16,7 %	28,6 %

На фоне терапии прогестинами наиболее распространенными нежелательными явлениями (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°C – 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 прогестин, смогли забеременеть, выносить и родить ребенка после отмены прогестинов.

Одна пациентка начала прием дезогестрела в дозе 75 мкг в сутки 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.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование большой выборки пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ из регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России 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.

## Выводы

1. Пациенты женского пола составляют 70 % пациентов из регистра ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, мужского пола – 30 %. Средний возраст –  $35 \pm 17$  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 Вугум 2011. Среди детей был отмечен более высокий процент бессимптомного течения заболевания по сравнению со 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).

## **Практические рекомендации**

### **Настораживающие признаки НАО**

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:

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

б) смерть родственника от асфиксии.

5. Триггеры АО: стресс, механическая травма (укол, ушиб, удар, сдавление), стоматологические манипуляции, хирургические вмешательства, менструации и др.

6. Дебют/учащение/утяжеление АО на фоне приема препаратов из групп: эстроген-содержащие препараты, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

**Алгоритм поэтапного назначения прогестинов женщинам  
в возрасте от 18 до 45 лет в качестве ДСП**

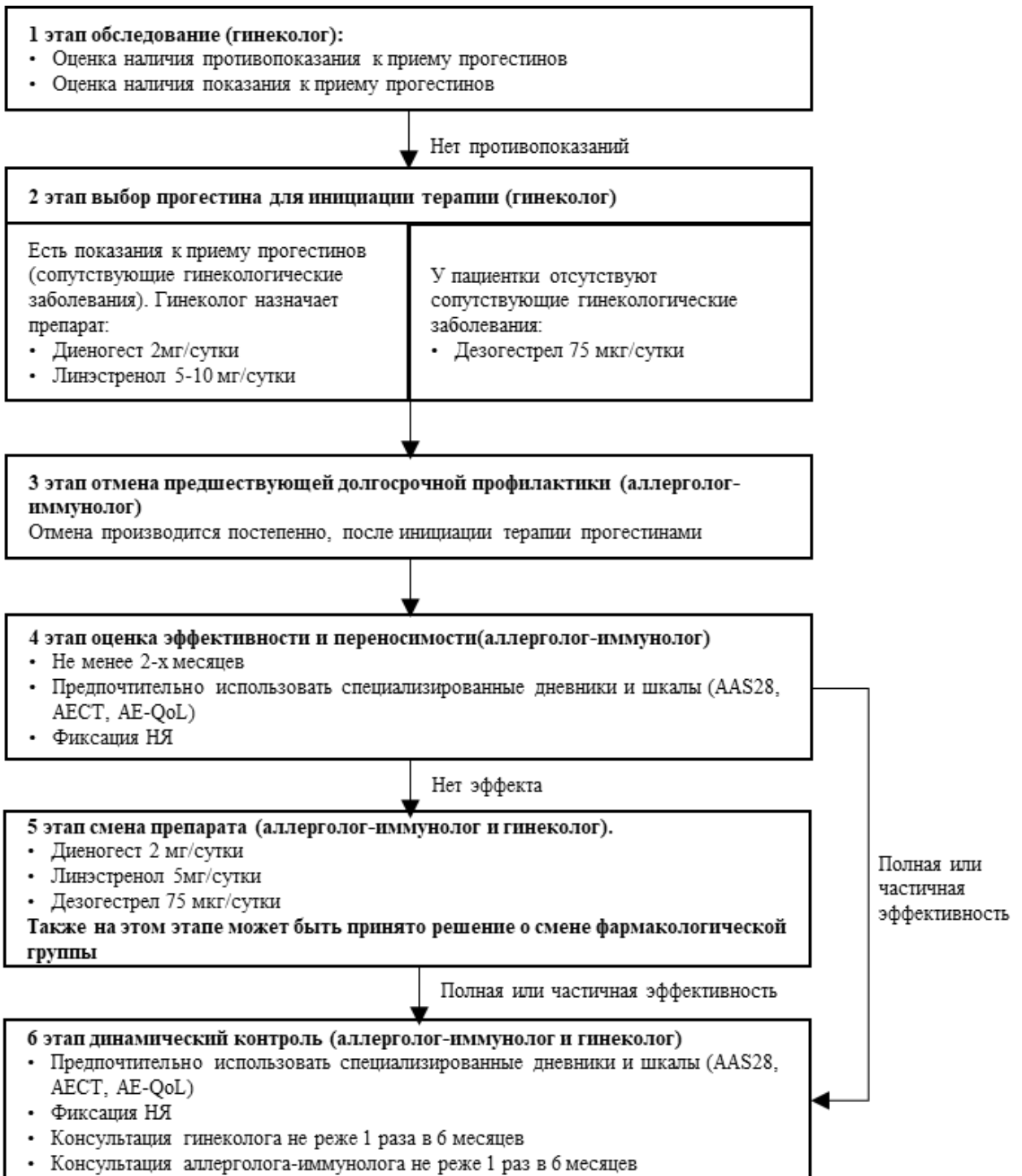


Рисунок 3 – Алгоритм поэтапного назначения прогестинов в качестве ДСП

**СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Манто, И. А.** 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.
2. **Манто, И. А.** Долгосрочная профилактика ангиоотёков у пациентов с НАО / Т. В. Латышева, Е. А. Латышева, И. А. Манто // *Российский Аллергологический Журнал*. – 2019. – Т. 16, № 3. – С. 75-83.
3. **Манто, И. А.** 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. [ **Scopus**].
4. **Манто, И.А.** Наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Е. А. Блинец, Д. О. Тимошенко, Л. В. Алешина, Ю. А. Бочерова, Э. Р. Гильванова, Г. А. Каменева, М. А. Платонова, В. А. Фёдорова, А. В. Поляков, Т. В. Латышева // **Российский Аллергологический Журнал**. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 5-19. [ **Scopus**].
5. **Манто, И. А.** Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотёком / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Л. Е. Сорокина, Т. В. Латышева // *Терапевтический архив*. – 2021. – Т. 93, № 12. – С. 1498-1509. [ **Scopus, Web of Science, PubMed**] (обзор).
6. **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.
7. **Manto, I.** 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, E. Bliznetz, A. Polyakov // *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.
8. **Манто, И. А.** Наследственный ангиоотёк с дефицитом C1-ингибитора: ретроспективное исследование 194 пациентов / И. А. Манто, Е. А. Латышева, Д. О. Тимошенко, Ю. А. Горностаева, А. М. Костинова, Е. Н. Медуницына, Т. Н. Мясникова, Т. С. Романова, Н. Х. Сетдикова, Е. А. Фролов, О. В. Шубина, Т. В. Латышева // **Российский Аллергологический Журнал**. – 2022. – Т. 19, № 1. – С. 53-66. [ **Scopus**].

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АО	ангиоотёк
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ДСП	долгосрочная профилактика
ЛЭК	локальный этический комитет
НАО	наследственный ангиоотёк
НЯ	нежелательное явление
РААКИ	Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
С1-ИНГ	С1-ингибитор
УЗИ	ультразвуковое исследование
<i>SERPING1</i>	serpin peptidase inhibitor, clade G (C1 inhibitor), member