



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.8.3.009>
УДК 616.15-008.1



Гурьянова И.Е.¹, Жаранкова Ю.С.¹, Скоповец Е.Я.¹, Вертелко В.Р.¹, Любушкин А.В.¹,
Коростелева Л.Б.¹, Полякова Е.А.¹, Алешкевич С.Н.¹, Мигас А.А.¹, Тихонова Е.С.²,
Саливончик А.П.², Белевцев М.В.¹

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины
и экологии человека, Гомель, Беларусь

Регистр пациентов с наследственным ангиоотекотом в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – И.Е. Гурьянова, М.В. Белевцев; сбор материала – И.Е. Гурьянова, Ю.С. Жаранкова, Е.Я. Скоповец, С.Н. Алешкевич, Е.С. Тихонова, А.П. Саливончик; обработка материала и выполнение лабораторных тестов – И.Е. Гурьянова, Е.Я. Скоповец, А.В. Любушкин, Л.Б. Коростелева, Е.А. Полякова, А.А. Мигас; статистическая обработка данных – И.Е. Гурьянова, В.Р. Вертелко; написание текста – И.Е. Гурьянова, Ю.С. Жаранкова; редактирование – И.Е. Гурьянова, А.В. Любушкин, Е.Я. Скоповец, М.В. Белевцев.

Подана: 27.08.2022

Принята: 12.09.2022

Контакты: guryanovairina1985@gmail.com

Резюме

Введение. Наследственный ангиоотек (НАО) – орфанное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, сопровождающееся рецидивирующими отеками в различных частях тела, включая конечности, лицо и гортань. В 99% случаев НАО сопровождается дефицитом C1-ингибитора, а причинные нарушения детектируются в гене SERPING1. Характер нарушений в гене SERPING1 не позволяет прогнозировать тяжесть течения НАО, определять триггерные факторы, области локализации приступов, ответ на терапию. Поэтому для корректного осуществления клинического мониторинга пациентов оптимальным инструментом становится регистр пациентов, позволяющий стратифицировать пациентов на основе их клинического фенотипа, учитывая частоту, локализацию, продолжительность, тяжесть приступов и другие критерии.

Цель. Провести анализ данных регистра пациентов с наследственным ангиоотекотом в Республике Беларусь.

Материалы и методы. В исследование включены данные 94 пациента с НАО ввиду дефицита C1-ингибитора (56,4% женского пола), внесенные в регистр пациентов с первичными иммунодефицитами Республики Беларусь. После постановки пациентам верного диагноза и внесения их в регистр живы 98,9% пациентов.

Результаты и обсуждение. У всех пациентов выявлены патогенные варианты в гене SERPING1, кроме того, одно нарушение ранее не описано в литературе (с.896 G>A, p.Trp 299 Ter). Минимальная частота выявляемости НАО в Беларуси – 1:98 000 населения. Медиана возраста пациентов составила 32 года (диапазон 2–87 лет), медиана возраста на момент первых клинических проявлений НАО – 13 лет (диапазон 1–47 лет). У 53,3% пациентов (n=41) в анамнезе присутствовал отек гортани.

У 22 пациентов зафиксирован возраст на момент первого отека гортани, который у 50% пациентов произошел в возрасте старше 20 лет. По данным регистра за 2018–2021 гг., белорусские пациенты с НАО в среднем испытывали по 22 приступа в год (диапазон 0–159 приступов). Тяжесть течения НАО по шкале BYGUM определена у 54,4% пациентов (n=42) как «легкое»; у 26,0% пациентов (n=20) как «среднее»; у 19,5% пациентов (n=15) как «тяжелое». У пациентов с дебютом НАО до 6 лет выявлена корреляция более «тяжелого» течения заболевания, чем у пациентов с дебютом заболевания от 7 до 14 лет ($p=0,004$) и после 15 лет ($p<0,001$).

Выводы. Полученные результаты показывают существование различных фенотипов НАО, не зависящих от нарушений в гене SERPING1, и могут быть применены для персонализированного лечения пациентов.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, C1-ингибитор, SERPING1, первичный иммунодефицит, Беларусь

Guryanova I.¹, Zharankova Yu.¹, Skapavets K.¹, Vertelko V.¹, Liubushkin A.¹, Korosteleva L.¹, Polyakova E.¹, Aleshkevich S.¹, Migas A.¹, Tsikhanava E.², Salivonchik A.², Belevtsev M.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center for Children's Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Registry of Patients with Hereditary Angioedema in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design – Guryanova I., Belevtsev M.; data collection – Guryanova I., Zharankova Yu., Skapavets K., Aleshkevich S., Tsikhanava E., Salivonchik A.; material processing and laboratory tests – Guryanova I., Skapavets K., Liubushkin A., Korosteleva L., Polyakova E., Migas A.; statistical processing – Guryanova I., Vertelko V.; text writing – Guryanova I., Zharankova Yu.; editing – Guryanova I., Liubushkin A., Skapavets K., Belevtsev M.

Submitted: 27.08.2022

Accepted: 12.09.2022

Contacts: guryanovairina1985@gmail.com

Abstract

Introduction. Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disorder with an autosomal dominant inheritance, characterized by recurrent edema in various parts of the body, including the extremities, face, and larynx. In 99% of cases, HAE occurs due to C1 inhibitor deficiency, and genetic variants are detected in the SERPING1 gene. The type of variants in the SERPING1 gene does not allow predicting the severity of HAE. Therefore, registry data analysis becomes the optimal tool, allowing patients to be stratified based on their clinical phenotype, taking into account the total valid attacks, attack location, severity, duration and other criteria.

Purpose. Carry out an analysis of data of the register of patients with hereditary angioedema in Belarus.

Materials and methods. We used data from 94 patients with HAE due to C1-inhibitor deficiency (56.4% female) from Belarusian register of patients with primary immunodeficiency diseases. 98.9% of patients are alive.



Results and discussion. All patients had allelic variants in the SERPING1 gene, in addition, one was not previously described in the literature (p.896 G>A, p.Trp 299 Ter). The estimated minimal prevalence of patients with HAE due to C1-inhibitor deficiency in Belarus is 1:98 000. Median age of patients was 32 years-old (range: 2 years – 87 years), median age at onset of symptoms was 13 years-old (range: 1 year – 47 years). Laryngeal edema was reported in 53.3% of patients (n=41). In 22 patients, the age at onset of laryngeal edema was reported, which in 50% of patients occurred at the age of over 20 years. Belarusian patients with HAE experienced an average of 22 attacks per year (range: 0-159 attacks) in the period for 2018–2021. Severity of HAE by the score of BYGUM was: 54.4% patients presenting mild; 26.0% moderate and 19.5% severe disease. More "severe" course of the disease was found in patients with the onset of HAE before 6 years of age than in patients with the onset of the disease from 7 to 14 years ($p=0.004$) and after 15 years ($p<0.001$).

Conclusions. These results could be useful in order to understand more profoundly different HAE phenotypes, which are not correlated with the allelic variants in the SERPING1 gene and can be used for personalized management.

Keywords: hereditary angioedema, C1 inhibitor, SERPING1, primary immunodeficiency disease, Belarus

■ ВВЕДЕНИЕ

Первичные иммунодефициты (ПИД) – это гетерогенная группа заболеваний, в основе которых лежат генетически детерминированные врожденные дефекты одного или нескольких компонентов иммунной системы [1]. По современной классификации ПИД включает 10 групп и около 50 подгрупп, по которым распределены более 450 различных заболеваний и синдромов [2]. Отдельно нужно рассматривать заболевания, которые относятся к врожденным дефектам иммунитета, но не имеют классических клинических признаков ПИД – повышенной восприимчивости к инфекционным агентам, аутоиммунной патологии и злокачественным заболеваниям [3]. Одним из таких заболеваний является наследственный ангиоотек (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее, генетически детерминированное заболевание, в основе которого в большинстве случаев лежит дефицит C1-ингибитора [4]. Несмотря на то, что в патогенез вовлечены как компоненты системы гемостаза, так и компоненты системы комплемента, единственным клиническим проявлением заболевания является рецидивирующий отек слизистых оболочек и глубоких слоев дермы различной локализации (например, конечности, лицо, гортань, внутренние органы и др.). Наибольшую опасность представляют отеки в области нижней губы, шеи, гортани, которые могут привести к летальному исходу из-за асфиксии [5]. Отеки желудочно-кишечного тракта часто имитируют острый аппендицит и другие варианты острых состояний брюшной полости, что приводит к необоснованным и часто повторным оперативным вмешательствам, таким как аппендэктомии, холецистэктомии, нефрэктомии, гинекологические операции и др. [6]. Нередко НАО ошибочно принимают за аллергическую реакцию и назначают антигистаминные и/или кортикостероидные препараты, которые неэффективны или недостаточно эффективны, поскольку в патогенезе НАО задействован не гистамин, а брадикинин [7].

Генетическую основу НАО в 99% случаев составляют патогенные варианты в гене SERPING1, который кодирует белок С1-ингибитора, вызывающие дефицит С1-ингибитора в кровотоке (OMIM #606860) [4]. Ранее рассматривалось, что отек, вызванный дефицитом С1-ингибитора, происходит в результате неконтролируемой активации системы комплемента, но в 1994–2000 годах начали появляться данные, что причина возникновения НАО заключается в неспособности дисфункционального С1-ингибитора подавлять активность факторов свертывания крови, регулировать синтез плазмина, калликреина и брадикинина [8, 9]. Кроме этого, в последние годы появились данные о нарушениях в генах кодирующих 12-й коагуляционный фактор, плазминоген, ангиопоэтин 1, кининоген 1, миоферлин и гепаранасульфат (F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6), которые приводят или к чрезмерному синтезу брадикинина, или к синтезу aberrантного брадикинина с увеличенным периодом полураспада, или нарушают механизмы регулирования проницаемости эндотелия сосудистой стенки [10, 11]. При наличии у пациента генетического нарушения, ассоциированного с НАО, манифестация первых клинических проявлений заболевания может произойти в любом возрасте, например, у детей, молодых взрослых среднего возраста и даже пожилых людей. Однако в большинстве случаев НАО по причине дефицита С1-ингибитора проявляется к 20 годам, а НАО без дефицита С1-ингибитора – после 20–30 лет [11, 12].

Несмотря на то, что отек по причине дефицита С1-ингибитора является наиболее охарактеризованной и распространенной формой НАО, для него все еще характерна низкая выявляемость и наличие отсрочки в постановке диагноза, как и для многих других орфанных заболеваний. В среднем от появления первых симптомов до постановки диагноза у пациентов с НАО проходит 10–13 лет, что способствует снижению качества жизни пациентов, развитию тяжелых осложнений и летальности [12]. Предполагаемая распространенность НАО ввиду дефицита С1-ингибитора составляет 1:50 000 населения без расовых и половых различий, однако диапазон выявляемости НАО в разных странах мира варьирует от 1:10 000 до 1:13 000 000 [13–15].

На протяжении долгого времени ученые искали корреляцию между генотипом и фенотипом у пациентов с НАО, деля нарушения в гене SERPING1 на «нулевые» и «ненулевые», либо выделяли миссенс-нарушения среди всех остальных, либо группируя относительно локализации нарушений или их влияния на структурную целостность белка С1-ингибитора, однако имеющийся объем данных показывает, что такой корреляции нет [16–18]. Кроме того, для НАО характерно, что даже среди пациентов из одной семьи, т. е. с одним и тем же генетическим нарушением, возраст дебюта, локализация приступов и тяжесть течения заболевания могут значительно колебаться, варьируя от бессимптомных случаев до еженедельных тяжелых и угрожающих жизни приступов.

С началом внедрения в Республике Беларусь молекулярно-генетических исследований в 2006 г. пациентам с ПИД в центре детской онкологии гематологии и иммунологии начали выполнять поиск генетической причины их заболевания, что позволило более точно распределять пациентов согласно классификационной схеме ПИД [19]. На сегодняшний день регистр включает 629 пациентов с ПИД, эпидемиологические и клинические данные которых вносят сотрудники государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» и государственного учреждения «Республиканский



научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Именно в эти два научно-практических центра направляются пациенты со всех областей Беларуси для уточнения диагноза ПИД. Несмотря на то, что в регистр пациентов с ПИД Беларуси внесены пациенты с более чем 50 различными заболеваниями, 15% пациентов регистра составляют пациенты с НАО, анализ данных которых и будет представлен в этой статье.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ данных регистра пациентов с наследственным ангиоотеком в Республике Беларусь.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данные для анализа брали из регистра пациентов с первичными иммунодефицитами Республики Беларусь, внесенные в период с 2006 г. по июнь 2022 г. Все пациенты являлись гражданами Республики Беларусь. НАО диагностировали с применением турбидиметрического метода для определения уровня компонента системы комплемента C4, нефелометрического метода для определения количества C1-ингибитора, методов автоматического секвенирования по Сенгеру (или высокопроизводительного секвенирования) и мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции при поиске аллельных вариантов в генах SERPING1, F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6. Результаты представляли в виде таблиц и рисунков, выполненных в программах Word 2013, Excel 2013, StatSoft 8.0 и PowerPoint 2013, а также в виде графиков, выполненных с использованием модуля matplotlib и высокоуровневого языка программирования общего назначения Python.

Статистическую обработку данных выполняли по следующим параметрам: пол; полных лет на момент проведения исследования и возраст на момент первых клинических проявлений НАО; триггеры и симптомы-предвестники приступов; локализация приступов; количество приступов в год; тяжесть течения заболевания. Оценку тяжести течения заболевания определяли согласно общепринятой шкале BYGUM (диапазон 0–10 баллов) [20]. По количеству набранных баллов течение заболевания оценивали как «легкое» – при 0–5 баллах, «среднее» – при 6–7 баллах и «тяжелое» – при 8–10 баллах. Информированное согласие было получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В регистре пациентов с ПИД Республики Беларусь числятся 94 пациента с диагнозом НАО, среди которых 43,6% (n=41) пациентов мужского пола и 56,4% (n=53) пациентов женского пола (соотношение 1:1,3). 23,4% (n=22) пациентов, внесенных в регистр, находились в возрасте до 18 лет. У всех пациентов выявлены патогенные нарушения в гене SERPING1. Таким образом, частота выявляемости НАО ввиду дефицита C1-ингибитора в Беларуси составляет 1:98 000 относительно численности населения на 1 января 2022 года [21].

В регистр включен 51% (94/185 пациентов) от ожидаемого количества, учитывая предполагаемую распространенность НАО ввиду дефицита C1-ингибитора 1:50 000, что ниже, чем в европейском регистре среди пациентов из Венгрии (91,2%; 176/193

пациентов), Италии (61,2%; 740/1209 пациентов), но выше, чем среди пациентов из Франции (20,5%; 268/1305 пациентов), Греции (14,4%; 30/208 пациентов), Румынии (21,6%; 83/385 пациентов) [13].

Таким образом, несмотря на то, что за последние 5 лет в Беларуси используются все необходимые диагностические тесты и повысилась осведомленность врачей о НАО (как о самом заболевании, так и о критериях дифференциальной диагностики брадикинин-опосредованных отеков), в стране все еще присутствует недодиагностированность пациентов с данной патологией. При анализе рождаемости пациентов с НАО, внесенных в регистр, выявлено, что минимальный показатель рождаемости на 10 000 родов составил 0,05, т. е. выявляемость пациентов с НАО в эти годы составила 1:200 000; максимальный показатель рождаемости пациентов с НАО на 10 000 родов составил 0,34, и выявляемость пациентов НАО в эти годы составила 1:30 000 (рис. 1). Анализ данных показал, что пациентов с НАО среди возрастной группы от 45 лет и старше в 4 раза меньше, учитывая предполагаемую распространенность НАО в мире (1:50 000).

Ввиду того, что данное заболевание относится к жизнеугрожающим, вероятно, пациенты могли умереть от отека гортани до постановки им верного диагноза. Среди 94 пациентов, внесенных в регистр, 93 живы, однако пациенты сообщили о смерти 18 родственников от отека гортани до диагностирования НАО в их семье. Медиана возраста среди пациентов с НАО, внесенных в регистр, составила 32 года (диапазон 2–87 лет). Из 94 пациентов у 77 (82%) на момент выполнения исследования уже были зафиксированы первые клинические проявления заболевания. Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 13 лет (диапазон 1–47 лет).

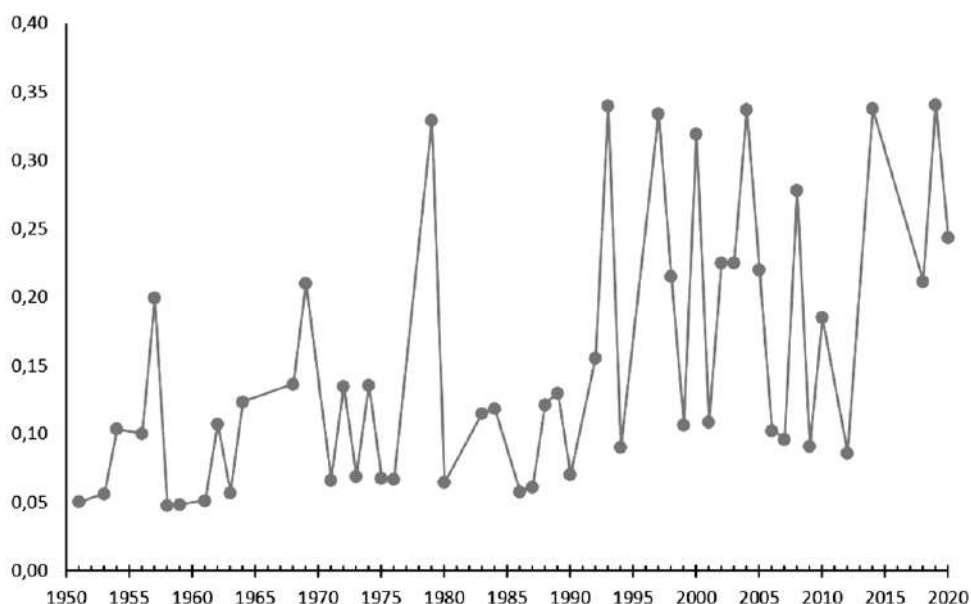


Рис. 1. Частота рождаемости пациентов с НАО на 10 000 родов в Беларуси по данным регистра
Fig. 1. Birth rate of patients with HAE per 10,000 births in Belarus according to the register



У 33,8% пациентов ($n=26$) дебют НАО пришелся на возраст до 10 лет, у 45,4% ($n=35$) – во второй декаде жизни, у 16,9% ($n=13$) – в третьей декаде жизни, у 3,9% ($n=3$) – в четвертой и пятой декадах жизни. Данные регистра показали, что при правильном диагнозе и, следовательно, адекватном лечении пациенты с НАО могут иметь продолжительность жизни как у людей без НАО. Без установленного диагноза пациенты с НАО не только получают неэффективную терапию (и осложнения от этой терапии), но и рискуют погибнуть от рутинных процедур: эндоскопического исследования, стоматологической манипуляции, так как механическая травма может вызвать отек жизнеугрожающей локализации.

В силу особенностей патогенеза НАО первые приступы могут развиваться в любом возрасте и затрагивать любую локализацию, ввиду чего риск смерти пациента без установленного диагноза повышается в 9 раз [22], поэтому в международных рекомендациях особое внимание уделяется тому, что НАО необходимо диагностировать как можно раньше, в идеале до проявления клинических симптомов [23, 24]. Для постановки диагноза НАО скрининговым тестом является определение компонента системы комплемента C4, затем выполняют уточняющие тесты: определение количества C1-ингибитора и его функциональной активности. Однако даже у пациентов с НАО эти биохимические показатели могут оставаться в пределах нормальных значений, кроме того, на результаты исследований могут повлиять разнообразные факторы: острые и хронические инфекции, беременность, возраст до года, ошибки при транспортировке образцов и др., что нередко приводит к ложноположительным или ложноотрицательным результатам. Учитывая подобные ситуации, при диагностике НАО наиболее точным инструментом является молекулярно-генетическое исследование. После выявления у пациента генетического нарушения, ассоциированного с НАО, рекомендовано выполнять генетический скрининг как симптомных, так и бессимптомных кровных родственников пациента [25]. Следуя рекомендациям о генетическом тестировании, в том числе и бессимптомных кровных родственников пациента, у 22,4% ($n=21$) белорусских пациентов с НАО патогенетическое нарушение было выявлено до клинического проявления НАО, т. е. на доклинической стадии. Информированность о наличии у пациента генетического нарушения, ассоциированного с НАО, позволяет пациенту и/или его родителям подготовить памятку о порядке действий на случай первого приступа, если дебют произойдет в детском саду, школе, университете, на улице и др. Кроме того, если бессимптомному пациенту предстоят процедурные манипуляции (стоматологические, эндоскопические), хирургические вмешательства, беременность и др., ему необходимо информировать врача о возможном возникновении приступа ангиотека, который не будет отвечать на терапевтическое лечение антигистаминными и кортикостероидными препаратами.

У белорусских пациентов в регистре отмечены различные локализации приступов: отеки верхних конечностей, нижних конечностей, губ(ы), глаз(а), щеки/уха, лица, гортани, внутренних органов, спины/груди/бока (мягкие ткани туловища), ягодицы/бедро, гениталий, колена, внутренний отек шеи и отек капюшонной мышцы. За время осуществления клинического мониторинга пациентов с НАО в Беларуси использовано 4 образца анкет, имеющих отличия относительно детальности локализаций приступов, поэтому всех симптомных пациентов удалось проанализировать, сгруппировав приступы по трем параметрам: отеки кожных покровов, отек гортани и абдоминальные приступы. У 92,2% пациентов ($n=71$) локализация отеков затрагивала

кожные покровы, у 71,4% пациентов (n=55) – абдоминальную область, у 53,3% пациентов (n=41) – гортань. У 22/41 пациента в регистре указан возраст на момент первого отека гортани, медиана составила 17,5 года (диапазон 3–50 лет). У 2/22 (9%) пациентов первый отек гортани пришелся на возраст до 10 лет, у 9/22 (41%) – на вторую декаду жизни и у 11/22 (50%) – после 20 лет. Среди пациентов из регистра в возрасте до 18 лет отек гортани отмечен у 1 из 9 (11,1%) пациентов с клиническими проявлениями НАО, а среди пациентов в возрасте 18 лет и старше – у 40/68 (58,8%). Несмотря на то, что отек гортани менее свойственен детям, особое внимание хотелось бы уделить факту, что в регистр внесен пациент, у которого дебют заболевания произошел в возрасте 4 лет, а локализация первого отека затрагивала область гортани.

Данные о количестве приступов у пациентов за период 2018–2021 гг. представлены в табл. 1. Тяжелыми приступы расценивались при локализации отека в области гортани и нижней части лица, а также при сильных абдоминальных болях, повлекшие за собой госпитализацию в отделение интенсивной терапии или реанимационное отделение. Анализ данных показал, что в среднем пациенты с НАО испытывали по 22 приступа в год, среди которых 34% классифицированы как тяжелые. Это еще раз подчеркивает, что при исследовании течения НАО необходимо анализировать каждого пациента в отдельности.

Оценку тяжести течения заболевания проводили у пациентов с клиническими проявлениями НАО (n=77). В шкале BYGUM учитывается возраст дебюта заболевания, локализация атак, количество приступов в год и др. [20]. Медиана тяжести течения НАО по данным из регистра составила 5 (из 10; диапазон 0–10). У 54,4% пациентов (n=42) тяжесть была в диапазоне от 0 до 5 баллов включительно (легкое течение НАО), у 26,0% пациентов (n=20) оценка тяжести равнялась 6 и 7 баллам (среднее течение НАО), у 19,5% пациентов (n=15) тяжесть отеков равнялась 8 баллам и выше (тяжелое течение НАО).

Приступы НАО могут возникать как ввиду воздействия разнообразных триггерных факторов, так и без видимой причины. Образ жизни пациента, характер выполняемой работы, общее состояние здоровья, количество стрессовых ситуаций и др. могут напрямую повлиять на количество приступов. Также при прекращении воздействия на пациента данных триггерных факторов количество приступов может сократиться. Ввиду чего в международных рекомендациях указано, что клинический мониторинг пациентов с НАО необходимо осуществлять не реже 1 раза в год и

Таблица 1
Характеристика приступов НАО у пациентов за период 2018–2021 гг.
Table 1

Characteristics of HAE attacks in patients for the period 2018–2021

Год	2018	2019	2020	2021
Количество пациентов	28	28	27	34
Всего приступов	548	586	670	789
Медиана всех приступов (диапазон)	13 (0–70)	12 (0–150)	16 (5–159)	17 (3–100)
Количество тяжелых приступов (% от всех)	196 (35,8%)	177 (30,2%)	223 (33,1%)	296 (37,5%)
Медиана тяжелых приступов (диапазон)	6 (0–23)	5 (0–15)	7 (1–30)	7 (1–24)



учитывать не только количество и локализацию приступов, но и их влияние на психоэмоциональное состояние пациента, а также уточнять о планах пациента (например, планирование смены места жительства, беременность, предстоящие сессия/экзамены, путешествие, плановые операции, стоматологические процедуры и др.), для того чтобы скорректировать терапевтическую помощь, не допустить повышения влияния приступов на повседневную активность пациента и его родственников [24]. Доминирующими триггерными факторами среди белорусских пациентов отмечены воспаление верхних дыхательных путей (30,5%; 80/263), легкие травмы и/или физическая нагрузка (22,9%; 60/263), стресс (21,3%; 56/263).

В отличие от гистамин-опосредованных отеков, отек при НАО обычно усиливается в течение первых 24 часов, а затем постепенно спадает в течение последующих 48–72 часов [6]. Помимо видимого нарастающего отека кожных покровов, у пациентов с НАО отмечают специфические симптомы-предвестники отека гортани (затрудненное глотание, осиплость голоса, гнусавость, охриплость, одышка и др.) и абдоминальных приступов (вздутие и спазмы в животе, тошнота, рвота, диарея, задержка мочи и др.). Кроме этого, у 25% пациентов с НАО ввиду дефицита C1-ингибитора может присутствовать в качестве симптома-предвестника приступа или как самостоятельное явление Erythema marginatum – незудящая серпигинозная сыпь, которая при НАО не сопровождается лихорадкой [26]. По данным регистра, у белорусских пациентов в качестве симптомов-предвестников приступов доминирующими явились признаки общего недомогания (40,2%; 110/273) и Erythema marginatum (39,6%; 108/273).

Анализ данных регистра по количеству приступов НАО выполнили у 73 пациентов (26 пациентов мужского пола и 47 женского; 1:1,8) с клиническими проявлениями НАО, которые находились на диспансерном учете более года. Полученные данные разделили по половой принадлежности и относительно тяжести течения заболеваний согласно шкале BYGUM (рис. 2). Медиана возраста пациентов с тяжестью НАО 0–5 баллов по шкале BYGUM составила 39 лет (диапазон 8–87 лет), пациентов с тяжестью НАО 6–7 баллов – 38 лет (диапазон 23–67 лет), пациентов с тяжестью НАО 8–10 баллов – 43 года (диапазон 19–69 лет).

На рис. 2В видно, что в диапазоне 61–70 лет пик приступов среди женщин выше в 2–3 раза, чем у пациентов мужского пола такой же возрастной группы. При более детальном анализе выяснилось, что в данной возрастной группе находится только одна пациентка, очевидным становится, что течение НАО у нее необходимо уже классифицировать как тяжелое и, следовательно, осуществлять другой терапевтический подход к лечению. В последней международной рекомендации говорится, что при обеспечении профилактической терапии пациента необходимо учитывать не только тяжесть течения, но и собственные пожелания пациента, однако выполнение данной рекомендации во многих странах мира все еще не осуществимо [24]. В более ранних международных рекомендациях указано, что если у пациента в год происходит более 12 приступов средней или тяжелой степени или же более 24 суток в году затронуты приступами НАО, то это является показанием для профилактической терапии [27]. На рис. 2С видно, что практически все белорусские пациенты с НАО с тяжелым течением заболевания нуждаются в применении профилактической терапии.

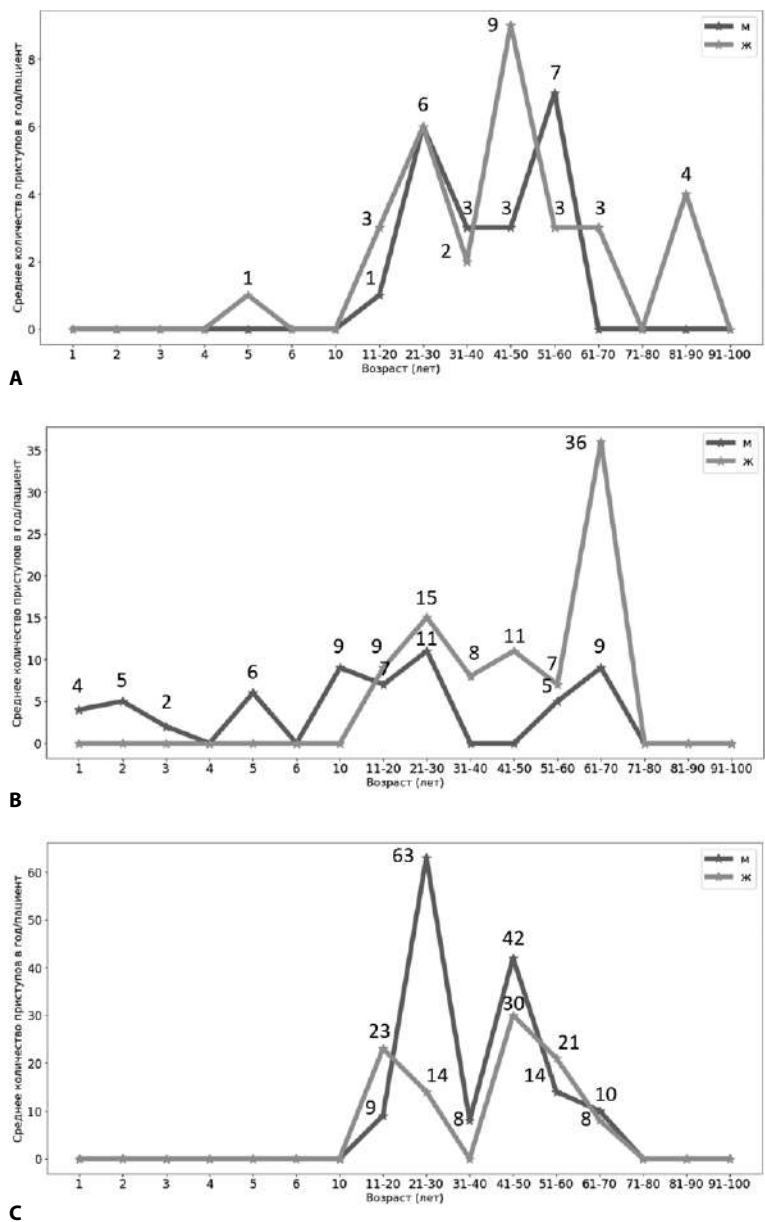


Рис. 2. Среднее количество приступов в год у белорусских пациентов по данным регистра:
А – пациенты с тяжестью течения НАО по шкале BYGUM от 0 до 5 баллов (14 мужского пола и 24 женского пола); **В –** пациенты с тяжестью течения НАО по шкале BYGUM 6 и 7 баллов (5 мужского пола и 15 женского пола); **С –** пациенты с тяжестью течения НАО по шкале BYGUM от 8 до 10 баллов (7 мужского и 8 женского пола)
Fig. 2. The average number of attacks per year in Belarusian patients according to the registry:
A – patients with severity of HAE by the score of BYGUM of 0 to 5 points (14 males and 24 females);
B – patients with severity of HAE by the score of BYGUM of 6 and 7 points (5 males and 15 females);
C – patients with severity of HAE by the score of BYGUM of 8 to 10 points (7 males and 8 females)



В международных исследованиях говорится, что раннее появление симптомов может коррелировать с более тяжелым течением НАО [28, 29]. Связь между возрастом дебюта НАО и тяжестью течения заболевания оценивали у пациентов с дебютом НАО до 2018 г. ($n=70$), для обеспечения более точного расчета тяжести клинических проявлений (группа 1: дебют в возрасте 0–6 лет ($n=19$), группа 2: дебют в возрасте 7–14 лет ($n=24$), группа 3: дебют в возрасте от 15 до 18 лет ($n=12$), группа 4: дебют в возрасте после 18 лет ($n=15$)). Различия между группами относительно возраста дебюта заболевания и тяжестью течения заболевания по шкале BYGUM определены (критерий Краскела – Уоллиса, $p<0,001$). Таким образом, ранний дебют заболевания среди пациентов с НАО, внесенных в регистр Беларуси, так же как и среди пациентов из других стран, коррелирует с более тяжелым течением заболевания (рис. 3). У пациентов с дебютом НАО до 6 лет вероятность более тяжелого течения заболевания достоверно выше, чем у пациентов с дебютом заболевания от 7 до 14 лет ($p=0,004$) и после 15 лет ($p<0,001$). Среди пациентов с дебютом заболевания от 7 до 14 лет НАО чаще определен как средней тяжести, чем у пациентов с дебютом заболевания после 15 лет ($p=0,03$).

Пациенты, анализируемые в исследовании ($n=94$), являлись членами 35 неродственных семей, при диагностике которых выявлено 30 различных аллельных вариантов в гене SERPING1. Среди пациентов из пяти неродственных семей с НАО типа II детектировано два различных нарушения, которые располагаются в реактивном

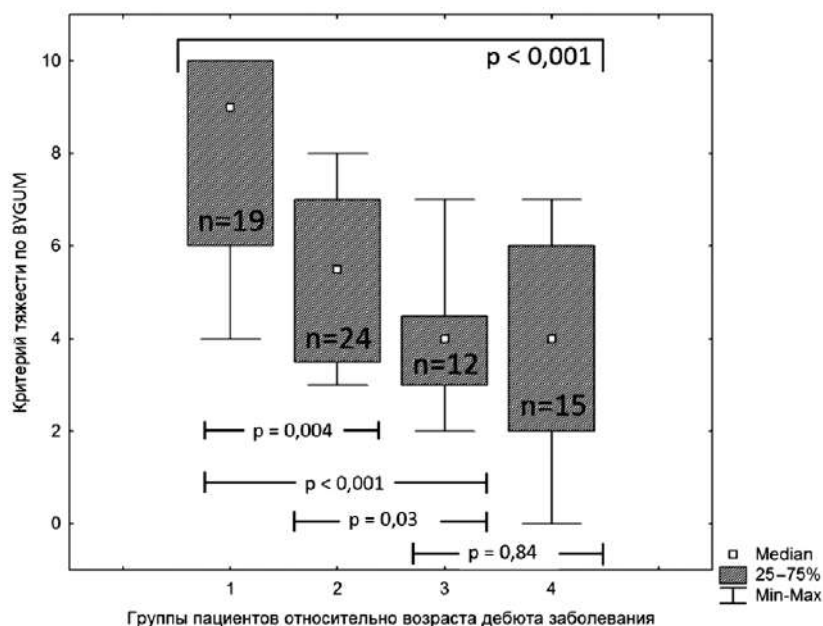


Рис. 3. Тяжесть течения заболевания по шкале BYGUM в группах, объединенных относительно возраста первых клинических проявлений НАО

Fig. 3. Severity of HAE by the score of BYGUM in groups united according to the age at onset of clinical symptoms

Таблица 2

Клинические и генетические данные пациентов из семей, включающих от 6 пациентов и более

Table 2

Clinical and genetic data of patients from families with 6 or more patients

№ семьи	Генетическое нарушение		Тип нарушения	Пол	Полных лет	Возраст дебюта НАО	Среднее количество приступов в год
	По кодирующей	По белку					
1	c.550+2 T→C		Splicing	м	12	2	8
				м	19	4	12
				м	43	1	11
				м	65	1	11
				ж	8	Не было	Не было
				ж	38	20	29
				м	46	3	51
2	c.1478G>A	p.Gly493Glu	Missense	ж	25	14	18
				ж	71	22	1
				м	43	29	8
				ж	64	Не было	Не было
				м	17	Не было	Не было
				ж	9	Не было	Не было
4	c.1293delA	p.Glu432Argfs*18	Frameshift	м	29	1	9
				м	29	4	117
				ж	54	3	NA
				ж	49	17	NA
				ж	5	Не было	Не было
				м	2	2	1
10	c. 551-1 G→C		Splicing	ж	19	3	29
				м	18	9	1
				ж	38	25	12
				ж	58	14	8
				ж	48	18	16
				ж	17	15	12
23	c. 1396 C>T	p. Arg 466 Cys	Missense	ж	42	13	17
				м	41	14	2
				м	25	9	12
				ж	54	17	13
				ж	33	5	8
				м	15	12	1
25	c. 1397 G→A	p. Arg 466 His	Missense	м	29	9	27
				ж	22	16	6
				м	16	Не было	Не было
				ж	14	Не было	Не было
				м	11	Не было	Не было
				м	52	47	2
				м	3	Не было	Не было



центре молекулы С1-ингибитора, а именно в 466 положении по белку (в двух семьях детектировано с.1396C>T, p.Arg466Cys, в трех семьях – с.1397G>A, p.Arg466His). Среди пациентов и из других популяций нарушения, приводящие к НАО типа II, детектируются именно в этом месте или рядом с ним [30]. Что касается пациентов с НАО типа I, выявленные аллельные варианты расположены на протяжении всего гена SERPING1, и только у пациентов из трех семей выявлено одинаковое генетическое нарушение в сплайс-сайте второго экзона (с.51+3A>G), во всех остальных семьях определены уникальные для членов семьи нарушения. В табл. 2 представлены данные о возрасте пациентов на момент дебюта НАО среди семей, к которым в регистре отнесены от 6 пациентов и более. Данные показывают, что даже среди пациентов из одной семьи возраст на момент дебюта НАО может отличаться на 10–30 лет и более. Это подтверждает, что при терапевтическом лечении пациентов с НАО для рационального и эффективного использования препаратов необходимо вносить в регистр данные о клиническом проявлении заболевания для каждого пациента в отдельности и по возможности не реже 1 раза в год.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные показали, что в регистр включен 51% (94/185 пациентов) от ожидаемого количества, учитывая предполагаемую распространенность НАО ввиду дефицита С1-ингибитора 1:50 000. Среди 94 пациентов, внесенных в регистр, 93 живы, однако пациенты сообщили о смерти 18 родственников от отека гортани до диагностирования НАО в их семье.

Медиана возраста среди пациентов с НАО, внесенных в регистр, составила 32 года (диапазон 2–87 лет). Из 94 пациентов у 77 (82%) на момент выполнения исследования уже были зафиксированы первые клинические проявления заболевания. Медиана возраста на момент дебюта заболевания составила 13 лет (диапазон 1–47 лет). У 79,2% пациентов (n=61) дебют НАО пришелся до третьей декады жизни. У 92,2% пациентов (n=71) локализация отеков затрагивала кожные покровы, у 71,4% (n=55) – внутренние органы, у 53,3% (n=41) – гортань. По данным регистра за 2018–2021 гг. белорусские пациенты с НАО в среднем испытывали по 22 приступа в год (диапазон 0–159 приступов), среди которых в среднем 34,15% классифицировались как тяжелые. Тяжесть НАО по шкале BYGUM определена у 54,4% пациентов (n=42) как легкое течение; у 26,0% (n=20) – как среднее; у 19,5% (n=15) – как тяжелое. У пациентов с дебютом НАО до 6 лет выявлена корреляция более тяжелого течения заболевания, чем у пациентов с дебютом заболевания от 7 до 14 лет ($p=0,004$) и после 15 лет ($p<0,001$).

У всех пациентов выявлено патогенетическое нарушение в гене SERPING1, кроме того, одно нарушение ранее не описано в литературе (с.896 G>A, p.Trp 299 Ter). Среди пациентов из пяти неродственных семей с НАО (тип II) детектировано только два различных нарушения (с.1396C>T, p.Arg466Cys и с.1397G>A, p.Arg466His). Среди пациентов с НАО (тип I), напротив, выявленные патогенные варианты расположены на протяжении всего гена SERPING1 и только у пациентов из трех семей выявлено одинаковое генетическое нарушение в сплайс-сайте второго экзона (с.51+3A>G), во всех остальных семьях определены уникальные для членов семьи нарушения. Взаимосвязи между генотипом и возрастом при появлении симптомов или других клинических характеристик, включая тяжесть течения заболевания, не выявлено.

Таким образом, анализ течения заболевания у каждого пациента позволяет оказывать медицинскую помощь в нужном объеме и тем самым способствовать сокращению риска неблагоприятных исходов приступов и др. В отличие от многих других подгрупп ПИД при использовании современных препаратов пациенты с НАО могут оставаться социально активными и иметь продолжительность жизни, как у людей без ПИД.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rezaei Nima, Aghamohammadi Asghar, Notarangelo Luigi. *Primary Immunodeficiency Diseases: Definition, Diagnosis, and Management*. 2017, pp. 45–79. 10.1007/978-3-662-52909-6.
2. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, et al. (2020) Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol*; 40(1):24–64. doi: 10.1007/s10875-019-00737-x
3. Belevtsev MV, Zharankova YuS, Aleshkevich SN, Uglova TA, Salivonchik AP, Guryanova IE et al. Primary immunodeficiency in the Republic Of Belarus: clinical and epidemiological analysis. *Healthcare* 2020;2:16–31. (in Russian)
4. Maas C, López-Lera A. Hereditary Angioedema: Insights into inflammation and allergy. *Mol Immunol* 2019;112:378–386. doi: 10.1016/j.molimm.2019.06.017
5. Xu YY, Zhi YX, Liu RL, Craig T, Zhang HY. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112(6):539–544. e1. doi: 10.1016/j.janai.2014.03.003.
6. Hahn J, Hoess A, Friedrich DT, Mayer B, Schauf L, Hoffmann TK, et al. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16(12):1443–1449. doi: 10.1111/ddg.13698.
7. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy* 2014;69(5):602–16. doi: 10.1111/all.12380.
8. Shoemaker LR, Schurman SJ, Donaldson VH, Davis AE 3rd. Hereditary angioneurotic oedema: characterization of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities. *Clin Exp Immunol* 1994;95(1):22–8. doi: 10.1111/j.1365-2249.1994.tb06009.x.
9. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol. and Allergy Clin. of North Am* 2017;37(3):513–525.
10. Bork K, Wulff K, Möhl BS, Steinmüller-Magin L, Witzke G, Hardt J, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148(4):1041–1048. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011.
11. Bork K, Machnig T, Wulff K, Prusty S, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):289. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x.
12. Zanichelli A, Magerl M, Longhurst HJ, Aberer W, Caballero T, Bouillet L, et al. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy* 2018;8:42. doi: 10.1186/s13601-018-0229-4.
13. Zanichelli A, Farkas H, Bouillet L, Bara N, Germeis AE, Psarros F, et al. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*; 61(1):77–83. doi: 10.1007/s12016-021-08855-4.
14. 12th C1-inhibitor Deficiency & Angioedema Workshop [Electronic Resource]. Available at: <https://2021.haenetworkshop.hu/> (accessed June 06, 2021).
15. 2020 HAE Virtual global conference: 14–17 May 2020 [Electronic Resource]. Available at: <https://haei.org/gc2020-2/> (accessed May 17, 2020).
16. López-Lera A, Garrido S, Roche O, López-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol* 2011;49(1–2):18–27. doi: 10.1016/j.molimm.2011.07.010.
17. Xu YY, Zhi YX, Yin J, Wang LL, Wen LP, Gu JQ, et al. Mutational spectrum and geno-phenotype correlation in Chinese families with hereditary angioedema. *Allergy* 2012;67(11):1430–6. doi: 10.1111/all.12024.
18. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* 2012;379(9814):474–81. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60935-5.
19. Belevtsev MV, Pugacheva VV, Guryanova IE, Polyakova EA, Migas AA, Khurs OM et al. Genetic defects in patients with primary immunodeficiencies in the Republic of Belarus. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. *Medical series*. 2020;17(2):221–236. (in Russian)
20. Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, Monnier N, Lunardi J, Drouet C. Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2011;66(1):76–84. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02456.x.
21. Population of the Republic of Belarus as of 1st January, 2022: National Statistical Committee of the Republic of Belarus [Electronic resource]. Mode of access: https://www.belstat.gov.by/ofitsialnaya-statistika/publications/izdania/public_bulletin/index_46932. Date of access: 01.07.2022.
22. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(3):692–7. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055.
23. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Borici-Mazi R, Hébert J, Kanani A, et al. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15:72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8.
24. Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2021 revision and update. *Allergy* 2022; 77(7):1961–1990. doi: 10.1111/all.15214.
25. Germeis AE, Margaglione M, Pesquero JB, Farkas H, Cichon S, Csuka D, et al. Hereditary Angioedema International Working Group. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8(3):901–911. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.004.
26. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, Bouillet L, Aberer W, Fabien, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117(4):394–398. doi: 10.1016/j.janai.2016.08.014.
27. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012;67:147–157.
28. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy* 2017;72(2):300–313. doi: 10.1111/all.13001.
29. Martinez-Saguer I, Graff J, Rusiske E, Aygören-Pürsün E, Klingebiel T, Kreuz W. Does early clinical manifestation of hereditary angioedema (HAE) influence the clinical course of the disease? *J. of Allergy and Clin. Immunol. Pract* 2013;13(2). doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.789.
30. Ponard D, Gaboriaud C, Charignon D, et al. SERPING1 mutation update: Mutation spectrum and C1 Inhibitor phenotypes. *Human Mutation* 2020;41:38–57. doi: 10.1002/humu.23917