



Гурьянова И.Е.¹✉, Любушкин А.В.¹, Полякова Е.А.¹, Ермилова Т.И.¹, Белько Е.А.²,
Вертелко В.Р.¹, Тимохова Ю.В.¹, Жаранкова Ю.С.¹, Белевцев М.В.¹

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

² Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Клиническое значение измерения аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента C1q в диагностике рецидивирующего ангионевротического отека без крапивницы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Гурьянова И.Е., Белевцев М.В.; сбор материала – Гурьянова И.Е., Жаранкова Ю.С., Полякова Е.А.; обработка материала и выполнение лабораторных тестов – Гурьянова И.Е., Любушкин А.В., Полякова Е.А., Тимохова Ю.В., Ермилова Т.И., Белько Е.А.; статистическая обработка данных – Гурьянова И.Е., Вертелко В.Р., Ермилова Т.И., Любушкин А.В.; написание текста – Гурьянова И.Е., Белько Е.А.; редактирование – Гурьянова И.Е., Жаранкова Ю.С., Белевцев М.В.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке ГНТП «Фундаментальные и прикладные науки – медицине, 2016–2020 годы» (подпрограмма «Диагностика и терапия заболеваний») (№ госрегистрации 20190517).

Подана: 12.08.2024

Принята: 18.10.2024

Контакты: guryanovairina1985@gmail.com

Резюме

Введение. Ангиоотек представляет собой состояние, обусловленное повышенной локальной проницаемостью подкожных и подслизистых капилляров, а также посткапиллярных венул, что приводит к локальному выходу плазмы в ответ на высвобождение вазоактивных медиаторов. Медиаторы высвобождаются при активации тучных клеток и/или базофилов либо при чрезмерной активации системы кинин-калликреина. Наиболее часто ангиоотеки обусловлены активацией тучных клеток, однако разнообразие медиаторов (гистамин, серотонин и др.) приводит к вариабельности патогенеза. В диагностическом алгоритме рецидивирующих ангиоотечков в Беларуси применяют иммунологические тесты, оценивающие активность врожденной иммунной системы, которая направлена на уничтожение клеток патогенных микроорганизмов и вирусов, что не всегда позволяет адекватно оценить реальную активность иммунной системы.

Цель. Оценить эффективность клинического применения метода для выявления аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента C1q на этапе первичной диагностики рецидивирующих ангиоотечков.

Материалы и методы. В исследование включен 131 пациент с рецидивирующими ангиоотеками без крапивницы (37,4% пациентов мужского пола и 62,6% женского). В рамках исследования определяли уровни компонентов системы комплемента C3 и C4 турбидиметрическим методом; C1-ингибитора – нефелометрическим методом;



аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом C1q – методом иммуноферментного анализа; аллельные варианты в гене SERPING1 (регионы всех экзонов, интронных областей и промоторной области), в 9-м экзоне гена F12 и в 9-м экзоне гена PLG – методом высокопроизводительного секвенирования.

Результаты и обсуждение. У 21 из 131 пациента выявлен положительный результат тестов на наличие специфических аутоантител к C1q-компоненту системы комплемента с медианой 50,27 ОЕд/мл. Среди пациентов с положительными результатами тестов на наличие специфических аутоантител к C1q-компоненту системы комплемента у 7 наблюдалось изменение показателей исследуемых компонентов иммунной системы, в то время как у 14 пациентов показатели находились в пределах нормы. У 20 из 131 пациента обнаружены аллельные варианты, ассоциированные с наследственным ангионевротическим отеком, все варианты детектированы в гене SERPING1. Все пациенты с генетически подтвержденным ангионевротическим отеком демонстрировали характерные результаты тестов на определение компонентов системы комплемента C4 и C1-ингибитора; у 19 из 20 пациентов не выявлено аутоантител к C1q-компоненту системы комплемента. Положительный результат на наличие антител к C1q у одного пациента с ангионевротическим отеком коррелировал с наличием сопутствующего аутоиммунного заболевания.

Заключение. Диагностическая чувствительность метода для выявления аутоантител к C1q-компоненту системы комплемента в нашем исследовании составила 71,4%, диагностическая специфичность – 99,0%, диагностическая эффективность – 93,1%, предсказательная ценность положительного результата – 95,2%, предсказательная ценность отрицательного результата – 92,7%. Полученные данные демонстрируют высокую диагностическую ценность предложенного теста при определении направления дальнейших углубленных исследований в диагностике рецидивирующих ангиоотечков без крапивницы.

Ключевые слова: компонент системы комплемента C1q, C1-ингибитор, наследственный ангионевротический отек, рецидивирующий ангиоотек

Guryanova I.¹✉, Liubushkin A.¹, Polyakova E.¹, Ermilova T.¹, Belko E.², Vertelko V.¹, Timohova Yu.¹, Zharankova Yu.¹, Belevtsev M.¹

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian State University, Minsk, Belarus

The Clinical Value of Measuring Autoantibodies of Circulating Immune Complexes with Complement Component C1q in Diagnosing Recurrent Angioedema without Urticaria

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Guryanova I., Belevtsev M.; data collection – Guryanova I., Zharankova Yu., Polyakova E.; data processing and laboratory testing – Guryanova I., Liubushkin A., Polyakova E., Timohova Yu., Ermilova T., Belko E.; statistical data analysis – Guryanova I., Vertelko V., Ermilova T., Liubushkin A.; writing – Guryanova I., Belko E.; editing – Guryanova I., Zharankova Yu., Belevtsev M.

Funding. This work was supported by the State Research and Technology Program "Fundamental and Applied Sciences for Medicine, 2016–2020" (subprogram "Diagnosis and Therapy of Diseases") (State Registration No. 20190517).

Submitted: 12.08.2024

Accepted: 18.10.2024

Contacts: guryanovairina1985@gmail.com

Abstract

Introduction. Angioedema is a condition characterized by increased local permeability of subcutaneous and submucosal capillaries, as well as postcapillary venules, leading to localized plasma extravasation in response to the release of vasoactive mediators. These mediators are released upon activation of mast cells and/or basophils or excessive activation of the kinin-kallikrein system. Mast cell activation is the most common cause of angioedema; however, the variety of mediators (such as histamine, serotonin, etc.) results in variability in the pathogenesis. In the diagnostic algorithm for recurrent angioedema in Belarus, immunological tests are used to assess the activity of the innate immune system aimed at eliminating cells of pathogenic microorganisms and viruses, which does not always provide an adequate assessment of the actual activity of the immune system.

Purpose. To evaluate the clinical application efficacy of a method for detecting autoantibodies against circulating immune complexes containing the C1q complement component in the initial diagnosis of recurrent angioedema.

Materials and methods. The study involved 131 patients with recurrent angioedema without urticaria (37.4% male and 62.6% female). Levels of complement system components C3 and C4 were measured using the turbidimetric method; C1-inhibitor was assessed using the nephelometric method; autoantibodies against circulating immune complexes containing the C1q component were detected using an enzyme-linked immunosorbent assay. Allelic variants in the SERPING1 gene (covering all exon regions, intronic areas, and the promoter region), in exon 9 of the F12 gene, and in exon 9 of the PLG were analyzed using next-generation sequencing.

Results. Positive results for specific autoantibodies to the C1q component of the complement system were identified in 21 out of 131 patients, with a median concentration of 50.27 IU/ml. Of these, 7 exhibited changes in other immune system components, while



14 had normal values. Allelic variants associated with hereditary angioedema (HAE) were found in 20 patients, all in the SERPING1 gene. All patients with genetically confirmed HAE displayed characteristic test results for complement system components C4 and C1-inhibitor; 19 of the 20 patients did not have autoantibodies against the C1q component. The presence of C1q autoantibodies in one HAE patient correlated with a concurrent autoimmune disease.

Conclusion. The diagnostic sensitivity of the method for detecting autoantibodies to the C1q component was 71.4%, with a specificity of 99.0%, diagnostic accuracy of 93.1%, positive predictive value of 95.2%, and negative predictive value of 92.7%. These findings underscore the high diagnostic value of this test in guiding further diagnostic approach for recurrent angioedema without urticaria.

Keywords: C1q complement component, C1-inhibitor, hereditary angioedema, recurrent angioedema

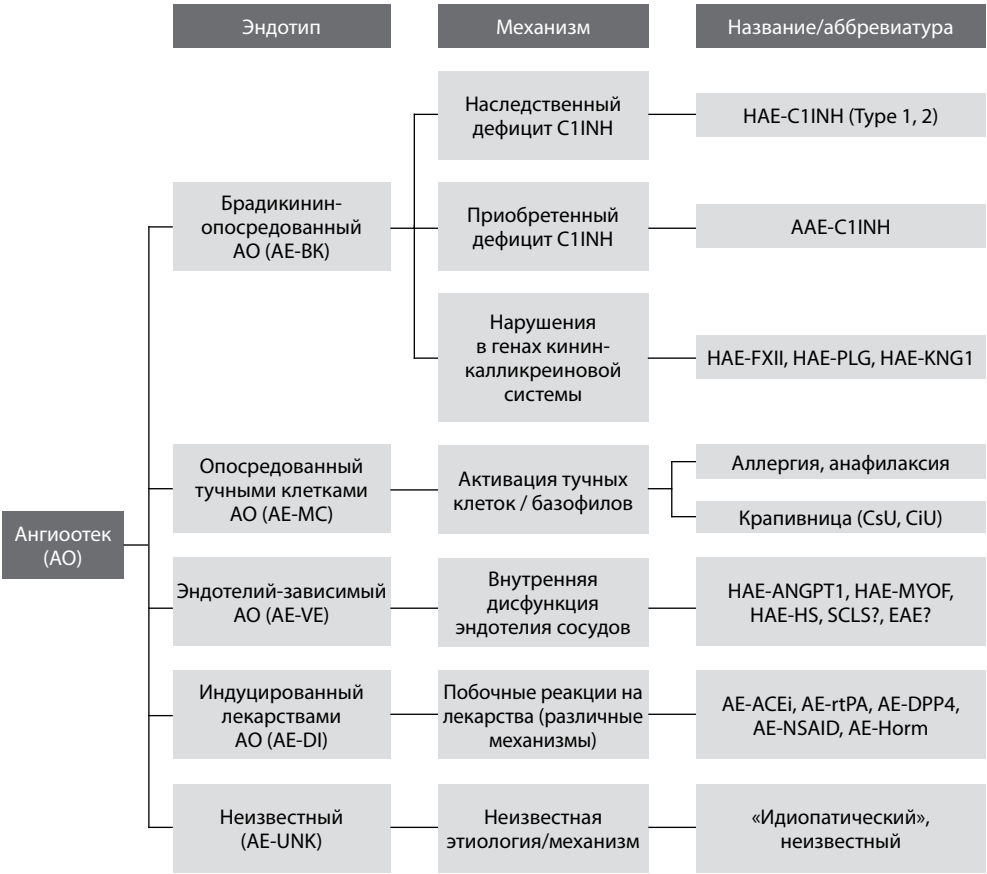
■ ВВЕДЕНИЕ

Ангионевротический отек (ангиоотек) представляет собой отек кожи или слизистых оболочек, обусловленный повышенной локальной проницаемостью в подкожных и/или подслизистых капиллярах и посткапиллярных венулах [1]. Это состояние возникает вследствие локальной экстравазации плазмы, вызванной высвобождением вазоактивных медиаторов при активации тучных клеток и/или базофильных гранулоцитов, воздействием брадикинина или иных механизмов, связанных, например, с дисфункцией процессов, контролирующей проницаемость сосудистой стенки [2]. Ангиоотеки являются гетерогенной группой состояний, включающей наследственные и приобретенные формы, которые могут как проявляться в виде единичных эпизодов, так и рецидивировать. Ангиоотек иногда может сопровождаться волдырями. Ангиоотек может быть вызван различными этиологическими факторами, включая аллергические реакции, генетические нарушения (например, наследственный ангионевротический отек – НАО), воспалительные процессы, воздействие медикаментов и физические триггеры.

Наиболее часто ангиоотеки развиваются вследствие активации тучных клеток. Разнообразие медиаторов, высвобождаемых при активации тучных клеток (гистамин, серотонин, гепарин, интерлейкины, простагландины, лейкотриены, фактор активации тромбоцитов, фактор некроза опухоли, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, триптаза, химаза, карбоксипептидаза и др.), обуславливает сложность и вариабельность этиопатогенетической структуры данных ангиоотеков [3].

Учитывая накопленный массив данных об ангиоотеках, была предложена их новая таксономия и номенклатура, что поможет упростить их исследование и клинический мониторинг пациентов (см. рисунок) [3].

Разнообразие механизмов, лежащих в основе ангиоотеков, требует проведения обширного комплекса диагностического обследования для идентификации причинных факторов. Говоря о НАО, 99% случаев обусловлены недостаточностью C1-ингибитора, вызванной аллельными вариантами в гене SERPING1, который



Классификационная схема ангиоотеков в зависимости от эндотипов и механизмов их возникновения

Примечания: C1INH – C1-ингибитор; HAE-C1INH – HAO, связанный с дефицитом C1-ингибитора; AAE-C1INH – ангиоотек, связанный с приобретенным дефицитом C1-ингибитора; HAE-FXII – HAO, вызванный нарушениями в гене F12; HAE-PLG – HAO, вызванный нарушением в гене PLG; HAE-KNG1 – HAO, вызванный нарушением в гене KNG1; CsU – хроническая спонтанная крапивница; CiU – хроническая индуцированная крапивница; HAE-ANGPT1 – HAO, вызванный нарушением в гене ANGPT1; HAE-MYOF – HAO, вызванный нарушением в гене MYOF; HAE-HS – HAO, вызванный нарушением в гене HS3ST6; SCLS – синдром повышенной проницаемости капилляров; EAE – эпизодический ангионевротический отек с эозинофилией (синдром Глейха); ACEi – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; rtPA – рекомбинантный тканевый активатор плазминогена; DPP4 – ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ситаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин, вилдаглиптин и алоглиптин – дополнительное лечение сахарного диабета 2-го типа); NSAID – нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, ибупрофен).

Classification scheme of angioedemas based on endotypes and mechanisms of onset

Notes: C1INH – C1-inhibitor; HAE-C1INH – Hereditary Angioedema (HAE) associated with C1-inhibitor deficiency; AAE-C1INH – Acquired Angioedema associated with C1-inhibitor deficiency; HAE-FXII – HAE caused by variants in the F12 gene; HAE-PLG – HAE caused by variant in the PLG gene; HAE-KNG1 – HAE caused by variant in the KNG1 gene; CsU – Chronic Spontaneous Urticaria; CiU – Chronic Inducible Urticaria; HAE-ANGPT1 – HAE caused by variant in the ANGPT1 gene; HAE-MYOF – HAE caused by variant in the MYOF gene; HAE-HS – HAE caused by variant in the HS3ST6 gene; SCLS – Systemic Capillary Leak Syndrome; EAE – Episodic Angioedema with Eosinophilia (Gleich's syndrome); ACEi – Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor; rtPA – Recombinant Tissue Plasminogen Activator; DPP4 – Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors (e.g., Sitagliptin, Saxagliptin, Linagliptin, Vildagliptin, Alogliptin – additional treatment for type 2 diabetes); NSAID – Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (e.g., Aspirin, Ibuprofen).



кодирует белок С1-ингибитора (OMIM #606860) [4]. НАО, связанный с дефицитом С1-ингибитора, подразделяется на два типа: количественный дефицит С1-ингибитора (НАО тип I) и функциональный дефицит С1-ингибитора (НАО тип II). Лабораторная диагностика у пациентов с НАО, связанным с дефицитом С1-ингибитора, обычно выявляет снижение уровня компонента системы комплемента С4 на 50% и более от нижней границы нормы независимо от типа. При этом уровень С1-ингибитора в сыворотке крови при НАО тип I обычно снижен примерно на 50% от нижнего предела референсных значений, тогда как при НАО тип II уровень С1-ингибитора детектируется в пределах нормы или может быть повышенным в 2–3 раза [5].

Около 1% всех случаев НАО приходится на пациентов без дефицита С1-ингибитора. В литературных источниках описано около 700 таких случаев. Они классифицируются в зависимости от ассоциированных аллельных вариантов в шести различных генах (F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6) или как НАО неизвестного происхождения [6]. Для НАО без дефицита С1-ингибитора использование тестов для определения уровня компонентов системы комплемента С4 и С1-ингибитора не позволяет подтвердить диагноз, так как эти показатели будут находиться в пределах нормы [5]. В таких случаях молекулярно-генетические исследования являются наиболее важным инструментом для постановки диагноза.

Несмотря на то что известно о шести различных генах, ассоциированных с НАО, аллельные варианты только в генах F12 и PLG встречаются в разных семьях по всему миру. В литературе описано 186 семей с FXII-НАО, при этом все аллельные варианты локализованы в 9-м экзоне, где более чем в 95% случаев обнаруживается вариант p.Thr328Lys, а оставшиеся случаи представляют собой еще три аллельных варианта (p.Thr328Arg, c.971_1018+24del72 и p.Pro298_Pro303dup) [6]. Эти аллельные варианты повышают вероятность аутоактивации профермента FXII, что приводит к избыточному образованию брадикинина через кинин-калликреиновую систему, а также к ускоренной активации фактора свертывания крови XII плазмином [7]. В случае PLG-НАО у 146 пациентов из Германии, Франции, Болгарии, Испании, США и Японии обнаружен вариант p.Lys330Glu, локализованный в 9-м экзоне гена PLG, приводящий к синтезу аномального плазминогена с увеличенным периодом полураспада [6].

Поскольку в патогенезе ангиоотечек при НАО ключевую роль играет брадикинин, ангиоотеки у таких пациентов не демонстрируют адекватного ответа на стандартную терапию, включая системные глюкокортикоиды, антигистаминные препараты и адреналин, которые применяются для лечения ангиоотечек, вызванных медиаторами активации тучных клеток, а требуют иной, патогенетически обоснованной терапии [8]. В отсутствие установленного диагноза пациенты с НАО подвержены повышенному риску развития более тяжелой формы отека и летального исхода [9]. Уровень смертности от отека гортани среди недиагностированных пациентов с НАО составляет около 30%, тогда как у пациентов с установленным диагнозом он лежит в пределах 1–3% [10, 11]. В связи с этим точная диагностика имеет критически важное значение для пациентов с НАО.

Учитывая низкую пенетрантность НАО, пациентам с клинической картиной отеков, схожих с брадикинин-опосредованными, и уровнями компонентов системы комплемента С4 и С1-ингибитора, отличающимися от критериев для НАО, связанного с дефицитом С1-ингибитора, в Беларуси назначают генетическое обследование

генов F12 и PLG для дифференциальной диагностики НАО без дефицита C1-ингибитора от других форм рецидивирующих ангиоотечков без крапивницы. Поскольку частота встречаемости НАО без дефицита C1-ингибитора составляет приблизительно 1:1 000 000 населения [6], в то время как, например, хроническая спонтанная крапивница, сопровождающаяся только отеками, ориентировочно встречается с частотой 1:5000 населения [12, 13], становится ясно, что использование дорогостоящего генетического тестирования как метода исключения диагноза НАО без дефицита C1-ингибитора является нецелесообразным.

Таким образом, существует очевидная необходимость внедрения в рутинную практику учреждений здравоохранения Беларуси дополнительного биомаркера, который будет экономически доступным, эффективным и простым в применении, что позволит уменьшить количество пациентов, направляемых на генетическую диагностику. Мы предлагаем включить в диагностический алгоритм тест на определение аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента C1q. Это может существенно повысить точность диагностики этиологических факторов рецидивирующих ангиоотечков без крапивницы и оптимизировать использование ресурсов здравоохранения. Система комплемента играет важную роль в удалении патогенов и поврежденных клеток из организма, однако ее активация происходит не при всех заболеваниях. В то же время при инфекционных, ревматических и аутоиммунных заболеваниях могут формироваться аутоантитела, которые взаимодействуют с эндогенными белками, такими как C1q [14]. Это взаимодействие может способствовать повреждению тканей и органов в результате хронического воспалительного процесса, что, в свою очередь, может привести к возникновению рецидивирующих ангиоотечков.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность клинического применения метода для выявления аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента C1q на этапе первичной диагностики рецидивирующих ангиоотечков.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 131 пациент, 37,4% пациентов мужского пола (n=49) и 62,6% женского (n=82), направленных на консультацию в Центр детской онкологии, гематологии и иммунологии с анамнезом рецидивирующих ангиоотечков без крапивницы. Исследования проводились с 2017 по декабрь 2023 г. Всем пациентам (n=131) осуществляли определение уровней компонентов системы комплемента C3, C4 и C1-ингибитора, аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом комплемента C1q, а также поиск аллельных вариантов в генах SERPING1, F12 и PLG. Все пациенты находились в состоянии ремиссии на момент взятия образцов крови: кожные покровы были чистыми, без признаков дерматита или воспаления. Информированное согласие получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов.

Определение количества компонентов системы комплемента C3 и C4 проводилось с использованием турбидиметрического метода. Для исследования применялись наборы Complement C3, C4 (Abbott, США) на анализаторе Konelab Primer 60i (Thermo Scientific, США).



Уровень С1-ингибитора определяли в сыворотке крови на специализированном компактном анализаторе Dade Behring BN ProSpec (Siemens, Германия) с использованием нефелометрического метода и набора N Antiserum to Human C1-Inhibitor (Siemens, Германия).

Определение аутоантитела к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента С1q проводилось методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора CIC-C1q ELISA (IgG) (Euroimmun, Германия) на анализаторе Sunrise (Tecan, Швейцария).

Определение аллельных вариантов всей последовательности гена SERPING1 (регионы всех экзонов, интронных областей и промоторной области), 9-го экзона гена F12 и 9-го экзона гена PLG осуществлялось методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора Nextera XT (Illumina, США). Для выявления крупных генетических изменений использовали метод мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции (MLPA) с применением набора SALSA MLPA Probemix P047 (MRC Holland, Нидерланды), который включает олигонуклеотидные зонды для генов SERPING1 и F12.

Диагностическая значимость использования теста на определение аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента С1q в алгоритме диагностики рецидивирующих ангиоотектов без крапивницы оценивалась на основе расчета чувствительности, специфичности, диагностической эффективности, а также положительной и отрицательной предсказательной ценности [15].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов на момент сдачи биологического материала составил $22,7 \pm 17,3$ года, варьируясь от 3 месяцев до 68 лет (для женщин – $26,3 \pm 18,3$ года, для мужчин – $16,4 \pm 13,5$ года). У 21 из 131 пациента выявлен положительный результат тестов на наличие специфических аутоантител к С1q-компоненту системы комплемента с медианой 50,27 ОЕд/мл (диапазон 20,2–163,98 ОЕд/мл). При дальнейшем обследовании у 11 из 21 пациента были выявлены аутоиммунные, инфекционные или хронические воспалительные процессы (см. таблицу).

Среди пациентов с положительным результатом тестов на наличие специфических аутоантител к С1q-компоненту системы комплемента у 7 выявлено снижение/повышение показателей исследуемых компонентов иммунной системы, не соответствующее критериям для НАО, связанного с дефицитом С1-ингибитора. Это свидетельствует о наличии активации системы комплемента, которая может быть вызвана патологическими состояниями, способствующими запуску механизма врожденного иммунного ответа, с повышенной выработкой или ускоренной деградацией белков системы комплемента.

В то же время среди пациентов с положительным результатом на наличие специфических аутоантител к С1q-компоненту системы комплемента у 14 пациентов исследуемые показатели находились в пределах нормальных значений. Это объясняется тем, что аутоантитела к С1q могут формироваться в ответ на собственные антигены организма и не всегда связаны с дефицитом или нарушением функции системы комплемента. Кроме того, хроническая инфекция или аутоиммунное воспаление не обязательно приводят к изменению уровней С3 и С4, но могут вызывать выработку специфических аутоантител [16]. Это подчеркивает необходимость внедрения теста

Демографические данные и результаты лабораторных исследований у пациентов с повышенными уровнями аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента C1q
Demographic data and laboratory findings in patients with elevated levels of autoantibodies to circulating immune complexes containing complement component C1q

№	Возраст (лет)	Семейный анамнез	C3	C4	C1-инг.	C1q (ОЕд/мл)	SERPING1	F12	PLG	Результаты доп. обследования
1	4	Нет	N	N	N	46,28	Нет	Нет	Нет	Острый энтероколит смешанной этиологии
2	4	Нет	N	N	N	59,30	Нет	Нет	Нет	Нет данных
3	12	Нет	N	N	N	20,28	Нет	Нет	Нет	Нет данных
4	16	Нет	L	N	N	49,81	Нет	Нет	Нет	СКВ
5	12	Нет	N	N	N	21,057	Нет	Нет	Нет	Нет данных
6	47	Есть	L	VL	VL	163,98	Есть, НАО тип I	Нет	Нет	СКВ
7	14	Нет	N	N	N	154	Нет	Нет	Нет	Хронический воспалительный процесс, вызванный инфекциями
8	7	Есть	N	N	N	74,3	Нет	Нет	Нет	Нет данных
9	14	Нет	N	N	N	81,6	Нет	Нет	Нет	Нет данных
10	32	Нет	N	N	N	20,20	Нет	Нет	Нет	Нет данных
11	9	Нет	N	L	N	42,41	Нет	Нет	Нет	Нет данных
12	56	Нет	VL	L	N	71,74	Нет	Нет	Нет	Реактивная лимфаденопатия шейных лимфатических узлов
13	18	Нет	VL	VL	VL	32,64	Нет	Нет	Нет	Цитопенический синдром
14	16	Нет	N	N	N	96,00	Нет	Нет	Нет	Аутоиммунный тиреоидит Хашимото
15	14	Нет	N	N	N	58,27	Нет	Нет	Нет	Реактивная артралгия. Энтеровирусная инфекция
16	7	Нет	N	N	N	74,37	Нет	Нет	Нет	Нет данных
17	8	Нет	N	N	N	48,89	Нет	Нет	Нет	Системный васкулит
18	9	Нет	N	N	N	50,27	Нет	Нет	Нет	Нет данных
19	7	Нет	N	N	N	150,93	Нет	Нет	Нет	Антифосфолипидный синдром
20	9	Нет	N	N	N	27,89	Нет	Нет	Нет	Нет данных
21	33	Нет	L	N	N	30,52	Нет	Нет	Нет	Ревматоидный артрит

Примечания: N – результат находится в диапазоне нормальных значений; L – результат ниже нормы, но не достигает снижения на 50% от нижней границы нормы; VL – результат снижен на 50% и более от нижней границы нормы; N – результат выше нормы, но не достигает превышения на 50% от верхней границы нормы; положительный результат на наличие аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента C1q при $\geq 20,0$ ОЕд/мл.

на определение аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента C1q в существующий диагностический алгоритм.

В ходе исследования молекулярно-генетическая диагностика не выявила у пациентов аллельных вариантов, ассоциированных с НАО без дефицита C1-ингибитора. У 20 из 131 пациента выявлены аллельные варианты, ассоциированные с НАО,



все варианты детектированы в гене SERPING1. Все пациенты с генетически подтвержденным НАО, связанным с дефицитом С1-ингибитора, демонстрировали характерные для заболевания результаты тестов по определению компонентов системы комплемента С3, С4 и С1-ингибитора. У 19 из 20 пациентов не было обнаружено аутоантител к С1q-компоненту системы комплемента. Положительный результат присутствия аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента С1q у пациента с НАО (пациент № 6, см. таблицу) коррелировал с наличием сопутствующего аутоиммунного заболевания – системной красной волчанки (СКВ).

У пациента № 13 (см. табл.) выявлено снижение уровня С4 и С1-ингибитора, схожее с критериями для НАО, связанного с дефицитом С1-ингибитора, но клинически значимых отличий от референсной последовательности в гене SERPING1 обнаружено не было. Аргументами к подтверждению отсутствия НАО у пациента № 13 также служат: снижение уровня компонента системы комплемента С3, который у пациентов с НАО, как правило, остается в пределах нормы; диагноз «цитопенический синдром».

Суммируя полученные результаты, диагностическая чувствительность метода по определению аутоантител к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента С1q в нашем исследовании составила 71,4%, диагностическая специфичность – 99,0%, диагностическая эффективность – 93,1%, предсказательная ценность положительного результата – 95,2%, предсказательная ценность отрицательного результата – 92,7%.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ангиоотек является сложным и многогранным заболеванием, требующим комплексного подхода к диагностике и лечению. Результаты данного исследования демонстрируют высокую диагностическую ценность предложенного теста при определении направления углубленных исследований в диагностике рецидивирующих ангиоотеков без крапивницы. Применение этого теста в клинической практике позволит более точно определять этиологию отеков и послужит эффективным инструментом для дифференциальной диагностики у пациентов с клинической картиной отеков, схожих с брадикинин-опосредованными, и уровнями компонентов системы комплемента С4 и С1-ингибитора, не соответствующими критериям для НАО, связанного с дефицитом С1-ингибитора.

В ходе исследования не выявлено случаев НАО без дефицита С1-ингибитора, что подтверждает редкость данного состояния. Установлено, что аутоантитела к циркулирующим иммунным комплексам с компонентом системы комплемента С1q могут определяться у пациентов как с признаками активации системы комплемента, так и без явных изменений. Отсутствие изменений в лабораторных показателях уровней компонентов системы комплемента С3, С4 и С1-ингибитора может указывать на возможное наличие скрытых хронических воспалительных процессов, инфекционных или аутоиммунных заболеваний. Этот факт подчеркивает важность использования дополнительного диагностического биомаркера для установления этиологии ангиоотеков и выбора оптимальной стратегии лечения.

Таким образом, включение этого теста в диагностический алгоритм позволит улучшить дифференциальную диагностику и оптимизировать использование диагностических ресурсов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Piñero-Saavedra M., Gonzalez-Quevedo T. The genetics of hereditary angioedema: a review. *J. of Rare Dis. Res. & Treat.* 2017;2(4):14–19.
2. Farkas H., Balla Z., Riedl M.A. Differentiating histaminergic and nonhistaminergic angioedema with or without urticaria. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1405–1409. doi: 10.1016/j.jaci.2022.04.015
3. Maurer M. *Idiopathic non-histaminergic angioedema: diagnostic and therapeutic strategies.* EAACI Hybrid Congress 2023: 1–3 July. Available at: <https://virtual.eaaci.org> (accessed July 3, 2022).
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. Maurer M., 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
6. Bork K., 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
7. Björkqvist J., et al. Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *J. Clin. Invest.* 2015;125(8):3132–3146. doi: 10.1172/JCI81220
8. Pampura A.N., Vitkovskaya I.P., Fomina D.S. Routing principles for patients with hereditary angioedema. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2021;66(3):94–101. (in Russian). doi: 10.21508/1027-4065-2021-66-3-94-101
9. Cicardi M., Zuraw B.L. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1132–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2018.04.022
10. Betschel S., Badiou J., Binkley K. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8
11. 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
12. Maurer M. *Chronic inducible urticaria: when antihistamines fail.* EAACI Hybrid Congress 2023: 9–11 July. Available at: <https://virtual.eaaci.org> (accessed July 11, 2023).
13. Urticaria Registry. Available at: <https://www.urticaria-registry.com> (accessed August 2, 2024).
14. Nisar M.K., van de Vlekkert J. Complement C1q and systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2011;20(7):760–764. doi: 10.1177/0961203310395807
15. Kostjuk S.A. Validation of molecular biological methods for laboratory diagnostics. *Medical News.* 2012;(4):16–19. (in Russian)
16. Thornton D., et al. Autoantibodies to complement components and their role in autoimmune disease pathogenesis. *J. Autoimmun.* 2021. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102622