

Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотекотом

И.А. Манто^{✉1}, Е.А. Латышева^{1,2}, Л.Е. Сорокина^{1,3}, Т.В. Латышева^{1,4}

¹ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Наследственный ангиоотек (АО) – наследственное жизнеугрожающее заболевание, которое проявляется рецидивирующими АО различной силы и локализации. На сегодняшний день не разработаны единые критерии оценки тяжести течения заболевания. Необходимо учитывать много разных факторов: не только частоту рецидивов, но и их продолжительность, силу, влияние на внешний вид пациента, выраженность болевого синдрома; не менее важны влияние заболевания на качество жизни пациента, количество дней нетрудоспособности, удовлетворенность пациента уже назначенным лечением. Кроме того, отсутствуют критерии назначения долгосрочной профилактики и параметров выбора конкретного препарата. Наилучшим решением обоих вопросов представляется внедрение в клиническую практику шкал и опросников, специально разработанных для определения таких показателей, как активность заболевания, контроль заболевания, качество жизни у пациентов с рецидивирующими АО. Получить исчерпывающее представление о тяжести течения заболевания у конкретного пациента возможно при комбинированном применении оценочных инструментов.

Ключевые слова: наследственный ангиоотек, ангиоотек, брадикинин

Для цитирования: Манто И.А., Латышева Е.А., Сорокина Л.Е., Латышева Т.В. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотекотом. Терапевтический архив. 2021;93(12):1498–1509. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201294

ORIGINAL ARTICLE

The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema

Irina A. Manto^{✉1}, Elena A. Latysheva^{1,2}, Leya E. Sorokina^{1,3}, Tatiana V. Latysheva^{1,4}

¹State Research Center – Institute of Immunology, Moscow, Russia;

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

³Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia;

⁴Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Hereditary angioedema is a hereditary life-threatening disease characterized by recurrent angioedema of various strength and localization. To date, definite disease's severity criteria have not been developed. There are many different factors to consider not only the frequency of episodes, but also their duration, strength, influence on the patient's appearance, the severity of the pain syndrome. Disease related quality of life, the number of work disability days, and the patient's satisfaction with the prescribed treatment are important. In addition, there are no criteria for prescribing long-term prophylaxis, and no parameters for choosing a specific drug. The introduction of specific scales and questionnaires developed to assess such characteristics as disease activity, disease control, quality of life in patients with recurrent angioedema into clinical practice seems to be the best solution for both questions. The comprehensive understanding of the disease's severity in a particular patient can be carried out with the combined use of assessment tools.

Keywords: hereditary angioedema, angioedema, bradykinin

For citation: Manto IA, Latysheva EA, Sorokina LE, Latysheva TV. The place of scales and questionnaires in assessing the disease's severity and the long-term prophylaxis's prescribing in patients with hereditary angioedema. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021;93(12):1498–1509. DOI: 10.26442/00403660.2021.12.201294

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Манто Ирина Александровна – науч. сотр. ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии». Тел.: +7(499)311-67-78; e-mail: irina.manto@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6432-394X

Латышева Елена Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии», доц. каф. клинической иммунологии фака-та МБФ ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-1606-205X

Сорокина Лея Евгеньевна – ординатор 1-го года обучения ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии», лаборант центральной научно-исследовательской лаб. ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». ORCID: 0000-0002-1862-6816

Латышева Татьяна Васильевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд. иммунопатологии ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии», проф. каф. клинической аллергологии и иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: 0000-0003-1508-0640

[✉]Irina A. Manto. E-mail: irina.manto@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-6432-394X

Elena A. Latysheva. ORCID: 0000-0002-1606-205X

Leya E. Sorokina. ORCID: 0000-0002-1862-6816

Tatiana V. Latysheva. ORCID: 0000-0003-1508-0640

Наследственный ангиоотек (НАО) – орфанное генетическое заболевание (распространенность 1:50 000) с аутосомно-доминантным типом наследования, основными клиническими проявлениями являются рецидивирующие ангиоотеки (АО) различной локализации с вовлечением слизистых оболочек и глубоких слоев кожи [1, 2]. Выделяют несколько форм заболевания: НАО с дефицитом С1-ингибитора и НАО без дефицита С1-ингибитора. НАО с дефицитом С1-ингибитора встречается существенно чаще (95% всех случаев НАО) и лучше описан, НАО без дефицита С1-ингибитора – гораздо более редко встречающаяся форма (рис. 1) [1, 2].

С1-ингибитор – это полифункциональный фермент, который контролирует работу сразу нескольких систем в организме человека, в том числе работу калликреин-кининовой системы. В случае отсутствия С1-ингибитора (НАО I типа) или снижения его функциональной активности (НАО II типа) происходит неконтролируемая активация калликреин-кининовой системы, приводящая к образованию большого количества пептида брадикинина. Брадикинин является основным медиатором АО у пациентов с НАО. Точно патогенез развития АО при НАО без дефицита С1-ингибитора не известен, однако предполагается, что это также брадикинининдуцированные АО [1, 2].

Наиболее характерен ранний дебют заболевания до 20 лет, однако не исключено и более позднее появление первых симптомов (особенно при НАО без дефицита С1-ингибитора). Основное клиническое проявление НАО – это АО различной локализации. АО – это изолированный резко возникающий отек кожи или слизистой, развивающийся вследствие повышения проницаемости сосудов под воздействием медиаторов (в случае НАО это брадикинин). АО при НАО сохраняются от нескольких часов до 5–6 дней, могут быть очень болезненными. Основной отличительной особенностью АО при данном заболевании является их полная торпидность к стандартной терапии, применяемой для лечения пациентов с АО, вызванными медиаторами тучных клеток (системные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты, адреналин), они требуют другой, патогенетически обоснованной терапии. Наиболее характерная локализация АО, которая встречается практически у всех пациентов, – это периферические АО, т.е. АО верхних и нижних конечностей. Выраженность АО очень вариабельна – от отека одного пальца до АО всей конечности с переходом на туловище. Помимо АО рук и ног может развиваться АО лица, с данным проявлением сталкиваются примерно 80% пациентов [1, 3, 4].

Вторым по распространенности симптомом является абдоминальная атака, представляющая собой приступ сильнейшей боли в животе (сравнимой по силе с болью при острой хирургической патологии), которая может сопровождаться слабостью, снижением артериального давления, тошнотой, рвотой, поносом или запором. Во время абдоминальной атаки происходит отек слизистой оболочки кишечника, за счет повышения проницаемости сосудов осуществляется выход жидкости из сосудистого русла в брюшную полость. Таким образом, по данным компьютерной томографии или ультразвукового исследования во время абдоминальной атаки можно увидеть свободную жидкость в малом тазу или брюшной полости. Абдоминальная атака у пациентов с НАО нередко становится причиной необоснованного хирургического вмешательства [1, 3, 4].

Практически 1/2 пациентов с НАО хотя бы один раз в своей жизни столкнулись с развитием АО верхних дыхательных путей. Данные АО потенциально фатальны, так как

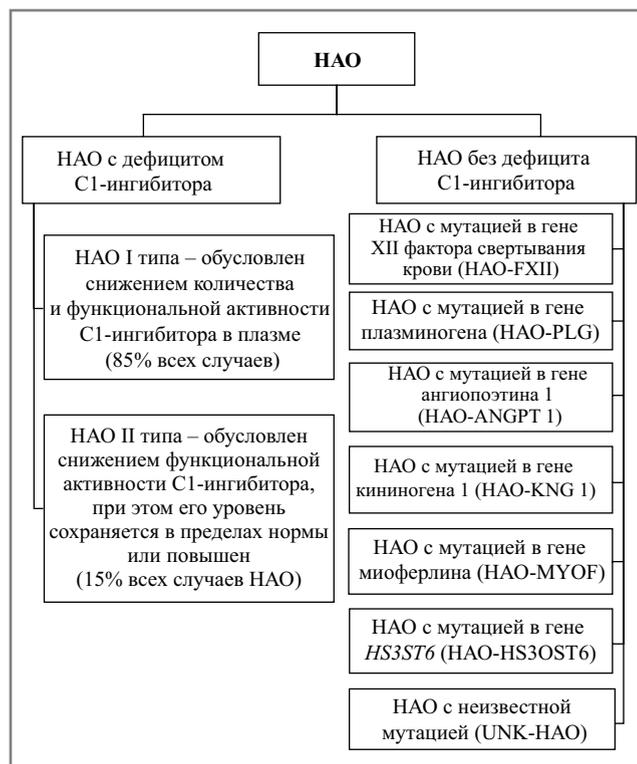


Рис. 1. Классификация НАО.

Fig. 1. Classification of hereditary angioedema.

могут привести к полной асфиксии. Важно отметить, что НАО – это заболевание, при котором все пациенты подвержены риску развития отека гортани и смерти от асфиксии, независимо от наличия симптомов в прошлом [1, 3, 4].

Зачастую обострениям НАО предшествует развитие предвестников: слабость, разбитость, раздражительность, а приблизительно у 20% пациентов перед АО развивается маргинальная эритема – незудящая кольцевидная сыпь [1, 3, 4].

Клиническая картина НАО очень вариабельна и может отличаться не только у разных пациентов, но также у пациентов из одной семьи и даже в течение жизни одного пациента. Тяжесть клинической картины может различаться по таким показателям, как частота рецидивов, их продолжительность, общая выраженность симптомов, локализация АО. Кроме того, очень отличается восприятие своей болезни самими пациентами [1, 3, 4]. На текущий момент нет единых критериев тяжести течения заболевания. Оценка заболевания только по частоте рецидивов имеет ряд существенных недостатков: упускается информация о тяжести отеков, количестве дней нетрудоспособности, эмоциональной составляющей.

НАО – это диагноз с четкими диагностическими критериями. Чтобы его установить, необходимо подтвердить наличие у пациента диагностически значимого снижения уровня С1-ингибитора и/или его функциональной активности (более чем на 50% от нормы). Выполнение молекулярно-генетического обследования необязательно, но выявленная причинно-значимая мутация в гене *SERPING1* также подтверждает диагноз. Верификация НАО без дефицита С1-ингибитора более сложна, так как нет доступных биохимических лабораторных методов подтверждения диагноза. Необходимо наличие у пациента причинно-значимой мутации и/или неоспоримого семейного анамнеза заболевания [1, 2, 5].

Таблица 1. Сравнительная характеристика шкал и опросников, применяемых для оценки тяжести течения НАО [16–18]**Table 1. Comparative characteristics of scales and questionnaires used to assess the severity of hereditary angioedema [16–18]**

	AAS28	HAЕ-AS	АЕСТ	АЕ-QoL
Оригинальное английское название	Angioedema activity score 28	HAЕ activity score	Angioedema control test	Angioedema quality of life
Русское название	Шкала активности АО 28	Шкала активности НАО	Тест-контроль АО	Оценка качества жизни пациента с АО
Оцениваемый период	4 нед	6 мес	4 нед/3 мес	4 нед
Метод заполнения	Проспективный	Ретроспективный	Ретроспективный	Ретроспективный
Предмет оценки	Частота и продолжительность АО	Частота и продолжительность АО	Контроль заболевания	Воздействие заболевания на качество жизни пациента

В основе лечения НАО лежат 3 основных принципа:

- 1) долгосрочная профилактика – базисная терапия, которую назначают пациенту, чтобы АО не рецидивировали;
- 2) краткосрочная профилактика – терапия, которую назначают перед проведением любых инвазивных медицинских вмешательств, так как они могут спровоцировать развитие АО;
- 3) купирование АО – терапия для разрешения уже развившихся АО [1, 2, 5].

Принцип назначения препаратов для купирования и краткосрочной профилактики на сегодняшний день понятен и не вызывает разногласий у экспертов: должны быть купированы по возможности все АО, возникающие у пациента, и должна проводиться краткосрочная профилактика перед любыми инвазивными вмешательствами [2, 5].

В отношении долгосрочной профилактики остается много нерешенных вопросов. Основная задача долгосрочной профилактики – уменьшение частоты и интенсивности атак и минимизация влияния заболевания на жизнь пациента [6]. На сегодняшний день не обозначены ни четкие критерии назначения долгосрочной профилактики, ни параметры выбора конкретного препарата. Решение о начале долгосрочной профилактики принимается для каждого пациента индивидуально, учитывая тяжесть течения заболевания (частота, сила и скорость развития отеков), доступность квалифицированной медицинской помощи, влияние заболевания на качество жизни, наличие противопоказаний [2, 7]. Вероятно, отчасти невозможность четко сформулировать критерии назначения долгосрочной профилактики вытекает из-за отсутствия четких критериев тяжести заболевания.

На сегодняшний день на российском фармакологическом рынке присутствует широкий спектр препаратов для долгосрочной профилактики: транексамовая кислота, даназол, прогестины (применяются off-label), ингибитор С1-эстеразы человека (данный препарат зарегистрирован прежде всего для купирования АО и краткосрочной профилактики, однако может быть использован и для долгосрочной профилактики). В 2021 г. в России (в мире – в 2017 г.) прошел регистрацию первый специализированный препарат для долгосрочной профилактики НАО с дефицитом С1-ингибитора ланаделумаб. Действующее вещество представляет собой моноклональные антитела к калликреину. Режим приема: 1 раз в 2 нед подкожно (в некоторых случаях достаточно 1 раза в 4 нед). Препарат разрешен для использования у взрослых и детей с 12 лет. Проведенное в соответствии с современными мировыми требованиями клиническое исследование продемонстрировало высокую

эффективность и хороший профиль безопасности ланаделумаба [8–10]. Несмотря на высокую эффективность и безопасность препарата и удобный режим введения, даже в развитых странах невозможно назначение препарата в 100% случаев, что обусловлено высокой ценой лекарственного средства и ограничением по возрасту (разрешен с 12 лет) [11].

Появление более современных препаратов для долгосрочной профилактики НАО произвело революцию в концепции лечения этого заболевания. Ранее основная цель лечения сводилась в большей степени к снижению риска фатального исхода у пациента. В настоящее время цель терапии – уменьшение количества приступов болезни у больного вплоть до полной ремиссии, повышение качества жизни пациента, снижение бремени болезни [5, 12]. Новый взгляд на долгосрочную профилактику продемонстрировал необходимость формирования алгоритма назначения долгосрочной профилактики и определения параметров и этапности подбора конкретных препаратов [12].

Наилучшим решением вопросов всесторонней оценки тяжести течения заболевания НАО и назначения долгосрочной профилактики представляется внедрение в клиническую практику шкал и опросников, специально разработанных для определения таких показателей, как активность заболевания, контроль заболевания, качество жизни. Все они представляют собой инструменты PRO (Patient-reported outcome), т.е. результаты, предоставляемые пациентом. Подразумевается, что данные шкалы и опросники пациент заполняет самостоятельно до или во время приема, а оценивает их врач с помощью специального ключа. На сегодняшний день в мировой практике в контексте НАО наиболее популярно 4 PRO-инструмента (табл. 1):

- 1) Angioedema quality of life (АЕ-QoL) – Оценка качества жизни пациента с АО [13];
- 2) Angioedema activity score 28 (AAS28) – Шкала активности АО 28 [14];
- 3) HAЕ activity score (HAЕ-AS) – Шкала активности НАО [15];
- 4) Angioedema control test (АЕСТ) – Тест-контроль АО [16].

Все опросники в процессе разработки прошли исследование по валидации. Кроме того, AAS28, АЕСТ, АЕ-QoL могут использоваться для оценки тяжести течения не только НАО, но и других видов АО без крапивницы [18]. Данные оценочные инструменты применяются не только в реальной клинической практике, но и во многих исследованиях современных препаратов для лечения НАО [18, 19].

Кроме того, так как клинические симптомы НАО могут сопровождаться выраженным болевым синдромом, для

описания силы конкретной атаки у пациентов с НАО редко применяется визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Принимая во внимание, что ВАШ является очень распространенным и общепринятым инструментом, но не является специфическим для НАО, в нашей статье данная шкала подробно рассматриваться не будет [20].

В декабре 2020 г. проведен Совет экспертов с участием ведущих специалистов из России в области НАО. Основной целью совета были поиск критериев назначения долгосрочной профилактики, а также определение места препарата ланаделумаб в качестве долгосрочной профилактики у пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора. На совете был достигнут 100% консенсус в том, что «в качестве критериев принятия решения о назначении долгосрочной профилактики пациентам с НАО были рекомендованы следующие опросники и шкалы: AAS28, АЕСТ, АЕ-QoL, ВАШ» [12].

Важно, что ни одному из опросников не отдается приоритетное значение, так как получить исчерпывающее представление о тяжести течения заболевания у конкретного пациента возможно при комбинированном применении оценочных инструментов.

Первым специализированным опросником для пациентов с рецидивирующими АО (в том числе с НАО) стал **АЕ-QoL (Прил. 1)**. В современной системе здравоохранения большое значение придается показателю качества жизни пациента, связанного со здоровьем. Это интегральная характеристика, отражающая эффект воздействия заболевания и последующей терапии на физическое, психологическое, эмоциональное и социальное функционирование больного. Значимое снижение качества жизни у пациентов с НАО было зафиксировано в различных исследованиях с помощью неспециализированных шкал и опросников [3, 21–24]. Однако, учитывая особенности течения заболевания НАО, с целью повышения чувствительности оценки качества жизни у пациентов с данной патологией был разработан специальный опросник для оценки качества жизни у пациентов с рецидивирующими АО, в том числе и с НАО, – АЕ-QoL [25].

Опросник оценивает период 4 нед и включает в себя 17 вопросов, на каждый из которых предлагается 5 вариантов ответов (они оцениваются от 0 до 4 баллов). В итоге пациент набирает общую сумму баллов, которая переводится в 100-балльную шкалу, оцениваемую лечащим врачом: чем выше процент, тем сильнее выражено нарушение качества жизни (см. **Прил. 1**). Помимо общего показателя качества жизни с помощью опросника АЕ-QoL можно рассчитать показатели качества жизни по 4 отдельным доменам: «Функционирование», «Чувство усталости/настроение», «Чувство страха/стыда» и «Питание», чтобы выявить, на какую из сфер жизни заболевание воздействует больше всего [25].

Опросник подтвердил свою чувствительность в валидном исследовании, результаты которого опубликованы в 2012 г. Данное исследование проведено на базе 2 центров Германии: «Шарите» Берлинского университета и отделения дерматологии Университетского медицинского центра в Майнце. В исследование были включены 110 пациентов с различными АО (НАО, АО в сочетании с хронической спонтанной крапивницей, другие виды рецидивирующих АО). Методология исследования подразумевала сравнение результатов, полученных с помощью АЕ-QoL, с результатами неспециализированных, но уже используемых в клинической практике опросников: Дерматологический индекс качества жизни (Dermatology Life Quality Index), Опросник The Short Form-36 (SF-36) – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента [25]. Интересно, что немного позднее практически той же командой

разработчиков проведено более масштабное исследование, в которое включены 278 пациентов с различными формами рецидивирующих АО. Также была усложнена методология: в качестве источников данных для сравнения были добавлены еще шкалы. Более того, проведено очень важное в контексте изучения значимости опросника в реальной клинической практике исследование показателя минимального клинически значимого различия (MID). Таким образом, АЕ-QoL является надежным валидным инструментом для оценки динамики нарушения качества жизни пациентов, страдающих различными типами АО [26]. Опросник прошел дополнительные валидационные исследования в Таиланде [13] и Японии [27].

Таким образом, опросник АЕ-QoL стал первым специальным инструментом для оценки нарушения качества жизни пациентов старше 18 лет с рецидивирующими АО. На сегодняшний день он переведен на многие языки и широко используется для оценки качества жизни больных с НАО. Важным достоинством АЕ-QoL следует считать его способность отслеживать динамику изменений в жизни пациента, например до и после внесения корректив в схему терапии.

Немного позднее была разработана шкала **AAS28 (Прил. 2)**. AAS28 представляет собой ежедневник, в котором пациенты проспективно фиксируют наличие или отсутствие АО в течение последних 24 ч. В случае рецидива АО пациенты отвечают на 5 дополнительных вопросов, каждый из которых оценивается от 0 до 3 баллов. Таким образом, минимальная и максимальная ежедневные оценки могут составлять от 0 до 15 баллов соответственно. Итоговые суммарные данные за 4 нед, обозначаемые AAS28, позволяют сделать заключение об активности заболевания. По такому же принципу разработана (но используется в меньшей степени) шкала активности заболевания 7 Angioedema activity score (AAS7), предназначенная для оценки периода в 7 дней. Данный вариант практически не применяется в клинической практике из-за приступообразного течения НАО: несколько недель затишья могут сменяться длительным приступом длиной 5–7 дней.

Шкала AAS28 прошла 12-недельное валидационное исследование на базе 2 немецких центров: отделения дерматологии и аллергии Берлинского университета Шарите и отделения дерматологии Университетского медицинского центра Майнца. В исследование включены 80 пациентов с установленными диагнозами НАО или хронической спонтанной крапивницы. Исследование заключалось в сравнении результатов анкетирования, полученных с помощью исследуемой шкалы, с результатами ранее валидированной шкалы, неспециализированных, однако широко используемых в зарубежной практике для оценки тяжести течения самых разных нозологий. Использовались такие шкалы, как ВАШ, SF-36, 5-балльная шкала, построенная по принципу шкалы Ликерта (варианты ответов: «не было», «слабый», «средний», «сильный», «очень сильный»), АЕ-QoL.

В результате продемонстрировано, что шкала AAS28 имеет хорошие уровни валидности и надежности при тестировании, а также чувствительна к изменениям активности заболевания с течением времени. Валидность опросника была установлена путем демонстрации значительного увеличения значений AAS с ростом активности заболевания, измеренной по показателю, который определен с помощью шкалы Ликерта, ВАШ, SF-36.

При этом следует отметить, что наличие статистически значимых различий в шкальной оценке еще не означает наличия соответствующих клинически значимых различий,

поэтому помимо валидности и надежности диагностической шкалы важно определять «минимальное клинически значимое различие» (MID) – наименьшее изменение в шкальной оценке, которое значимо для пациента. Именно знание MID позволяет оценивать результаты до и после лечения и делать выводы относительно того, насколько действительно значимое улучшение произошло для пациента. Согласно данным, полученным в ходе этого исследования, показатель MID для AAS28 составляет 8 баллов, что подчеркивает высокую чувствительность опросника [14].

В 2019 и 2021 г. данная шкала еще раз прошла валидацию на когортах пациентов с рецидивирующими АО (включая НАО) из Азии и Японии соответственно и вновь подтвердила свою информативность в отношении оценки активности течения заболевания у пациентов [27, 28].

Другим специфическим инструментом PRO, разработанным для оценки активности заболевания у больных с НАО, является **шкала НАЕ-АС (Прил. 3)** [15]. Несмотря на схожую цель, шкалы ААС и НАЕ-АС имеют ряд принципиальных различий. ААС28 подразумевает проспективное заполнение и рассчитана на 28 дней, НАЕ-АС создана для ретроспективной оценки заболевания и оценивает период в 6 мес [18].

Итоговый вариант шкалы НАЕ-АС состоит из 12 вопросов. Каждому ответу соответствует определенное количество баллов. Итоговый результат получается путем суммирования баллов и может варьировать от 0 до 30 баллов. Чем больше баллов, тем более активно течение заболевания [18].

Несмотря на то, что данная шкала прошла валидационное многоцентровое исследование на большой выборке из 290 пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора, она не получила такого широкого применения в клинической практике, как ААС28 [15, 18].

Недостатком шкалы, ограничивающим ее применение, является ретроспективный способ сбора данных за длительный период времени: пациенты могут не вспомнить частоту рецидивов, их продолжительность. Однако данная шкала может быть более удобна для оценки эффективности долгосрочной профилактики, в том числе в рамках клинических исследований, так как зачастую терапия может быть назначена пациенту уже на первом приеме. В таком случае для оценки эффекта от терапии будет показательно сравнить результат шкалы до начала приема препарата и через 6 мес от старта терапии. Однако в таком случае уже не будет возможности получить исходные данные ААС28 до начала терапии, чтобы сравнить их с результатами на фоне терапии.

АЕСТ (см. Прил. 3) – это самый новый инструмент ретроспективного характера для контроля над заболеваниями с рецидивирующими АО. Его существенным преимуществом перед остальными опросниками является простота. Он состоит из 4 вопросов, на каждый из которых есть 5 возможных вариантов ответа (они оцениваются от 0 до 4 баллов). После того как тест заполнен, врач суммирует количество баллов (минимум 0, максимум 16 баллов) и оценивает результат: пороговым значением является 10 баллов. Если результат превышает или равен 10 баллов, контроль оценивается как хороший, если меньше – как плохой [16, 29].

Несмотря на кажущуюся простоту, АЕСТ позволяет оценить сразу 3 аспекта контроля заболевания: частоту проявлений заболевания, влияние заболевания на качество жизни, эффективность терапии [16, 29].

Существует 2 варианта опросников: с периодами оценки 4 нед и 3 мес [16, 29].

В валидационном исследовании принял участие 81 пациент, включая пациентов с брадикиновыми АО, АО, индуцированными медиаторами тучных клеток, идиопатическими АО. В ходе названной валидационной работы учитывались данные медицинской документации о количестве приступов АО за последние 4 нед и 3 мес соответственно, а также в качестве источников данных для сравнения были использованы дополнительные такие же инструменты, как и в исследовании ААС28 (ВАШ, SF36, шкала Ликерта, АЕ-QoL) [16].

Обе версии АЕСТ продемонстрировали валидность и надежность для оценки контроля заболевания у пациентов с рецидивирующими АО, поскольку выполняют свою основную функцию – выявление пациентов с плохо контролируемым заболеванием и помощь в принятии решений о будущей терапевтической стратегии. В будущем опросник должен быть переведен и лингвистически адаптирован для других стран, помимо Германии и США [16].

Обсуждение

Оценка степени тяжести течения НАО представляет собой непростою клиническую задачу. До сих пор не сформулированы четкие категории тяжести течения заболевания. Это ведет за собой другую проблему – отсутствие четких критериев старта долгосрочной профилактики, параметров выбора конкретного лекарственного средства, а также оценки эффективности терапии. На сегодняшний день все вопросы, связанные с подбором долгосрочной профилактики, решаются в индивидуальном порядке. Сложность разработки оценочной системы заключается в многообразии клинических проявлений заболеваний и вариабельности реакций самих пациентов на свои симптомы. Необходимо учитывать много разных факторов: не только частоту рецидивов, но и их продолжительность, силу, влияние на внешний вид пациента, выраженность болевого синдрома; не менее важно влияние заболевания на качество жизни, количество дней нетрудоспособности, удовлетворенность пациента уже назначенным лечением. Очень сложно учесть все эти факторы в одном оценочном инструменте. Кроме того, после назначения тех или иных препаратов для долгосрочной профилактики возникает необходимость объективной оценки достигнутого эффекта на фоне терапии. Поэтому эксперты в области НАО стали предпринимать попытки разработки шкал и опросников для оценки тяжести течения НАО и влияния заболевания на качество жизни.

Первая попытка создания инструментов для оценки тяжести течения НАО предпринята в 2003 г., когда была создана шкала, учитывающая количество приступов за последний год и объем используемого лечения, включая неотложную помощь и применение длительной профилактической терапии за 12 мес. Таким образом, итоговый показатель характеризовал активность заболевания в течение последнего года. Данный показатель не нашел широкого применения в клинической практике, вероятно, потому что был выбран слишком длинный период для оценки (1 год), что неудобно для динамического наблюдения за пациентом [30]. В 2011 г. А. Вугит и соавт. представили новый диагностический инструмент для клинической оценки тяжести НАО, который основывался на учете возраста дебюта заболевания, наличии потребности в долгосрочной профилактике когда-либо в жизни, а также на факте наличия периферических АО, абдоминальных атак, верхних дыхательных путей и других симптомов когда-либо в жизни пациента с НАО. Данная шкала давала оценку тяжести течения заболевания у пациента с НАО на момент проведения исследования [31]. Она неоднократно использовалась при

проведении различных популяционных исследований в области НАО, особенно в сфере поиска взаимосвязи между генотипом и фенотипом [32–35]. Однако она не подходит для реальной клинической практики, так как с ее помощью невозможно отслеживать динамику течения заболевания и эффективность терапии.

В 2012 г. помимо AE-QoL другой группой исследователей опубликован специализированный опросник по оценке качества жизни именно у пациентов с НАО; несмотря на обнадеживающие результаты исследования, применения в научно-исследовательской и клинической практике опросник не нашел [36].

На сегодняшний день как в исследованиях, так и клинической практике наиболее применимы описанные AAS28, AE-QoL и АЕСТ. Именно эти опросники и шкалы рекомендуются для оценки тяжести и бремени болезни у пациентов с рецидивирующими АО на фоне крапивницы в последнем международном руководстве по крапивнице EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI [37]. В ближайшее время планируется пересмотр международного руководства по ведению пациентов с НАО, ожидается, что данные опросники и шкалы будут в него включены. Планируется их включение при следующем пересмотре и в российские Федеральные клинические рекомендации по ведению пациентов с НАО. AAS28, AE-QoL и АЕСТ переведены на многие языки мира. На наш взгляд, HAE-AS, несмотря на свою меньшую распространенность, также представляет научный и практический интерес.

Шкалы и опросники активно используются в России. На основании AAS28 был разработан специальный дневник для оценки активности течения заболевания у пациентов с рецидивирующими АО.

Все 4 PRO-инструмента могут быть использованы как для оценки исходного статуса пациента, так и для объективной оценки эффекта назначенной терапии. Учитывая, что опросники все же оценивают разные аспекты течения заболевания, предпочтительно использование их всех в

клинической практике. Их сочетание позволяет наиболее объективно оценить тяжесть течения заболевания у пациента с рецидивирующими АО, в том числе НАО.

Очень важным вкладом шкал и опросников является возможность объективизировать тяжесть течения заболевания у конкретного пациента и быть уверенным, что в профессиональной среде всем специалистам будет понятно значение полученных результатов, так как результат представлен в виде числового значения и может быть оценен в динамике. Можно сказать, что шкалы и опросники, благодаря тому, что они переведены на много языков, представляют собой универсальный язык.

Несмотря на большое количество сильных сторон, абсолютно все описанные шкалы и опросники имеют существенный недостаток: они валидизированы только у взрослых пациентов и не могут быть использованы для оценки активности заболевания и качества жизни у детей и подростков с НАО. Кроме того, по шкалам AE-QoL, AAS28, HAE-AS нет четкой градации соотношения определенного результата оценки и степени тяжести течения заболевания. Возможно, в дальнейшем этот недостаток будет устранен.

Заключение

Таким образом, в арсенале врачей на сегодняшний день есть достаточное количество инструментов для объективной оценки тяжести течения у взрослых пациентов с НАО, данные инструменты продемонстрировали свою валидность в исследованиях. Остаются вопросы активного внедрения в рутинную клиническую практику и валидации опросников и шкал у детей и подростков.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Список сокращений

АО – ангиоотек
 ВАШ – визуальная аналоговая шкала
 НАО – наследственный ангиоотек
 Angioedema activity score 28 (AAS28) – Шкала активности АО 28
 Angioedema control test (АЕСТ) – Тест-контроль АО
 Angioedema quality of life (AE-QoL) – Оценка качества жизни пациента с АО

HAE activity score (HAE-AS) – Шкала активности НАО
 MID – минимальное клинически значимое различие
 Patient-reported outcome (PRO) – результаты, предоставляемые пациентом
 The Short Form-36 (SF-36) – неспецифический опросник для оценки качества жизни пациента
 7 Angioedema activity score (AAS7) – Шкала для оценки периода в 7 дней

Приложение 1. AE-QoL [13, 18]

AE-QoL

Опросник для оценки качества жизни пациентов с АО

Ф.И. пациента: _____

Дата заполнения (дд мм гггг): _____

Инструкция по заполнению: в данном опроснике приведен ряд вопросов. Пожалуйста, внимательно прочитайте каждый вопрос и выберите из 5 ответов 1 наиболее подходящий. Просим Вас не думать долго над каждым вопросом. Постарайтесь ответить на все вопросы, отмечая крестиком только 1 подходящий ответ.

Пожалуйста, укажите, как часто в течение последних 4 нед Вы испытывали ограничения в приведенных ниже сферах повседневной жизни из-за появления отеков (даже если за этот период отеков у Вас не было)	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1. Работа	<input type="checkbox"/>				
2. Физическая активность	<input type="checkbox"/>				

3. Свободное время	<input type="checkbox"/>				
4. Социальная активность	<input type="checkbox"/>				
5. Питание	<input type="checkbox"/>				
С помощью указанных ниже вопросов мы бы хотели получить более подробную информацию о трудностях и проблемах, которые могут быть связаны с повторяющимися отеками (применительно к последним 4 неделям)	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
6. Вы трудно засыпаете?	<input type="checkbox"/>				
7. Вы просыпаетесь по ночам?	<input type="checkbox"/>				
8. Чувствуете ли Вы себя усталым в течение дня, потому что плохо спали ночью?	<input type="checkbox"/>				
9. Трудно ли Вам сосредоточиться?	<input type="checkbox"/>				
10. Чувствуете ли Вы себя подавленным?	<input type="checkbox"/>				
11. Вынуждены ли Вы ограничивать себя в выборе напитков и еды?	<input type="checkbox"/>				
12. Угнетают/мешают ли Вам случаи отеков?	<input type="checkbox"/>				
13. Испытываете ли Вы страх ожидания внезапного появления отека?	<input type="checkbox"/>				
14. Боитесь ли Вы того, что отеки могут появляться чаще?	<input type="checkbox"/>				
15. Стесняетесь ли Вы появляться в общественных местах из-за периодически появляющихся отеков?	<input type="checkbox"/>				
16. Ощущаете ли Вы смущение или робость в связи с периодически возникающими отеками?	<input type="checkbox"/>				
17. Опасаетесь ли Вы того, что лечение повторяющихся отеков может в долгосрочной перспективе иметь для Вас негативные последствия?	<input type="checkbox"/>				

AE-QoL – инструкция для интерпретации результатов

Структура опросника AE-QoL

AE-QoL состоит из 4 доменов и общего результата

Критерий	Пункты
Функционирование	1. Нарушение работоспособности
	2. Нарушение физической активности
	3. Нарушение досуговой активности
	4. Нарушение социальных связей
Усталость/настроение	6. Трудности при засыпании
	7. Ночные пробуждения
	8. Ощущение усталости в течение дня
	9. Трудности с концентрацией
Страхи/стыд	10. Ощущение уныния
	12. Ощущение угнетенности из-за приступов отеков
	13. Страх перед внезапным развитием отека
	14. Страх перед увеличением частоты отеков
	15. Стесняется посещать публичные места
Питание	16. Смущается из-за внешних проявлений отека
	17. Страх неблагоприятных отдаленных последствий приема лекарств
Общий балл	5. Общие ограничения в еде и употреблении пищи
	11. Ограничения в выборе пищевых продуктов и напитков
	Пункты с 1 по 17

Как оценивать AE-QoL по отдельным доменам и общий результат

Предполагается, что AE-QoL оценивают по 4 критериям (опросник – инструмент для определения профиля), но его можно использовать и для определения суммарного общего балла (опросник – инструмент для определения общего уровня). За каждый вопрос, на который ответил пациент, можно получить от 0 до 4 баллов в зависимости от ответа.

За 1-й вариант ответа начисляется 0 баллов, за 2-й вариант – 1 балл, за 3-й – 2 балла и т.д. Баллы по отдельным критериям АЕ-QoL, а также общий балл АЕ-QoL рассчитывают по следующей формуле:

$$\Sigma \text{ баллов пациента} / \text{макс } \Sigma \text{ баллов} \times 100$$

Примечание

Так как только вопросы, на которые были даны ответы, учитываются при подсчете (а вычисляемые общие баллы и баллы по отдельным доменам являются не исходными баллами, а линейными преобразованиями по шкале от 0 до 100), пропуски в ответах не влияют или влияют лишь незначительно на полученную оценку. Отдельный балл по определенному домену не должен рассчитываться в случае, если был пропущен более чем один вопрос в данном домене. Общий балл АЕ-QoL не следует рассчитывать, если отсутствуют ответы более чем на 25% вопросов (более 4 вопросов). Минимальный и максимальный балл по доменам и общий балл – 0 и 100 соответственно.

Приложение 2. AAS28 [14, 38]

AAS

Ф.И.О. пациента: _____

Дата заполнения (дд мм гггг): _____

Неделя: _____

Пожалуйста, 1 раз в день отмечайте в указанных ниже таблицах Ваши жалобы за последние 24 ч. Просим Вас давать полные ответы на все вопросы.

		День						
		1	2	3	4	5	6	7
Были ли у Вас отеки за последние 24 ч?	Нет							
	Да							
Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 ч у Вас наблюдался хотя бы один отек!								
В течение какого времени присутствовал отек/отеки (пожалуйста, отметьте все подходящие промежутки времени!)	0:00–8:00							
	8:00–16:00							
	16:00–24:00							
Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?	Симптомов нет/не было							
	Легкие							
	Средние							
	Сильные							
Насколько отек/отеки ограничивают или ограничивали Вашу повседневную деятельность?	Без ограничений							
	Немного							
	Значительно							
	Полностью [заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно]							
Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?	Нет							
	Немного							
	Умеренно							
	Сильно							
Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного отека/отеков?	Несущественная							
	Слабая							
	Средняя							
	Сильная							

AAS – инструкция для интерпретации результатов

AAS состоит из 6 вопросов. Ответ на первый вопрос не имеет баллов и не включается в подсчет значений AAS, его можно использовать для подсчета количества дней, связанных с АО. Для оставшихся 5 вопросов значения между 0 и 3 рассчитываются для каждого поля, которое может быть заполнено пациентом. Затем баллы суммируются за день (AAS), за неделю AAS (AAS7) и за 4 нед (AAS28). Соответственно, минимальные и максимальные возможные баллы равны 0–15 (сумма баллов по шкале AAS), 0–105 (AAS7) и 0–420 (AAS28).

1-я неделя							2-я неделя							3-я неделя							4-я неделя						
1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н	н
д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д	д
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
Ежедневная сумма баллов							Ежедневная сумма баллов							Ежедневная сумма баллов							Ежедневная сумма баллов						
Сумма баллов за неделю							Сумма баллов за неделю							Сумма баллов за неделю							Сумма баллов за неделю						
Сумма за 28 дней																											

Приложение 3. НАЕ-AS [15]

НАЕ-AS

Ф.И.О. пациента: _____

Дата заполнения (дд мм гггг): _____

1. Количество периферических АО за последние 6 мес:

не было АО (0)

от 1 до 5 (1)

от 6 до 20 (2)

более 20 (3)

2. Количество абдоминальных атак за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 5 (1)

от 6 до 20 (2)

более 20 (3)

3. Количество АО лица за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 5 (1)

от 6 до 20 (2)

более 20 (3)

4. Количество АО половых органов за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 5 (1)

от 6 до 20 (2)

более 20 (3)

5. Количество АО верхних дыхательных путей за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 20 (1)

более 20 (2)

6. Количество АО других локализаций за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 20 (1)

более 20 (2)

7. Количество купированных АО с помощью любых препаратов за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 20 (1)

более 20 (2)

8. Госпитализация в ОРИТ за последние 6 мес:

не было (0)

от 1 до 10 (1)

более 10 (2)

9. Психологическая помощь и/или психиатрическое лечение, назначенное в связи с влиянием симптомов НАО:

нет (0)

да (1)

10. Количество пропущенных дней учебы или работы из-за симптомов НАО за последние 6 мес:

0 дней (0)

1–5 дней (1)

6–15 дней (2)

более 15 дней (3)

11. Общее здоровье за последние 6 мес:

отличное (0)

хорошее (1)

удовлетворительное (2)

плохое (3)

12. Негативное воздействие боли на работу и активность за последние 6 мес:

не было (0)

не часто (1)

часто (2)

очень часто (3)

Сумма баллов

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Приложение 4. АЕСТ [16, 38]

АЕСТ

Ф.И.О. пациента: _____ Дата: (дд ммм гггг): _____

Дата рождения (дд ммм гггг): _____

Инструкции: у Вас периодически возникают рецидивирующие АО. АО – это временные отеки кожи или слизистых оболочек, которые могут возникать в любой части тела, но чаще всего затрагивают губы, глаза, язык, кисти рук и стопы и могут длиться от нескольких часов до нескольких дней. У некоторых пациентов развивается отек брюшной полости, который не виден, но часто бывает болезненным. Некоторые формы отеков также могут сопровождаться сыпью, известной под названием «крапивница».

В следующих 4 вопросах оценивается Ваше текущее состояние. В каждом пункте выберите наиболее подходящий Вашей ситуации ответ из 5 предложенных вариантов. Пожалуйста, ответьте на все вопросы и дайте только один ответ на каждый вопрос.

1. Как часто в течение последних 3 мес у Вас был АО:

очень часто (0 баллов)	часто (1 балл)	иногда (2 балла)	редко (3 балла)	не было совсем (4 балла)
---------------------------	-------------------	---------------------	--------------------	-----------------------------

2. Насколько сильно АО сказывался на качестве Вашей жизни в течение последних 3 мес:

очень сильно (0 баллов)	сильно (1 балл)	умеренно (2 балла)	немного (3 балла)	совсем не сказывался (4 балла)
----------------------------	--------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------------------

3. Насколько сильно Вас беспокоила непредсказуемость АО в течение последних 3 мес:

очень сильно (0 баллов)	сильно (1 балл)	умеренно (2 балла)	немного (3 балла)	совсем не беспокоила (4 балла)
----------------------------	--------------------	-----------------------	----------------------	-----------------------------------

4. Насколько хорошо лечение, которое Вы получали, сдерживало АО в течение последних 3 мес:

совсем не сдерживало (0 баллов)	немного (1 балл)	умеренно (2 балла)	хорошо (3 балла)	очень хорошо (4 балла)
------------------------------------	---------------------	-----------------------	---------------------	---------------------------

АЕСТ – инструкция для интерпретации результатов

АЕСТ – это опросник, предназначенный для самостоятельного заполнения пациентом, используется для оценки контроля над рецидивирующими АО. Пациента нужно попросить ознакомиться с инструкцией к АЕСТ и ответить на 4 вопроса. Затем необходимо подсчитать общий уровень АЕСТ. Для этого значения от 0 до 4 присваиваются каждой опции ответа на каждый АЕСТ-вопрос и значения, соответствующие выбранным ответам, суммируются. Минимальная и максимальная возможные суммы баллов составляют 0 и 16 соответственно, причем, чем выше суммарный балл, тем лучше контроль над заболеванием. Оба варианта АЕСТ (на 4 нед и 3 мес) оцениваются одинаково:

- АЕСТ ≥ 10 баллов – хороший контроль над АО;
- АЕСТ < 10 баллов – плохой контроль над АО.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Близнец Е.А., Викторова Е.А., Вишнева Е.А., и др. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации (D84.1). *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(2):77-114 [Bliznec EA, Viktorova EA, Vishneva EA, et al. Hereditary angioedema. Clinical guidelines (D84.1). *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):77-114 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA1447
2. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575-96. DOI:10.1111/all.13384
3. Bouillet L, Launay D, Fain O, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(4):290-4. DOI:10.1016/j.anaai.2013.07.012
4. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):629-37. DOI:10.1016/j.jaci.2004.06.043
5. Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(1):132-150.e3. DOI:10.1016/j.jaip.2020.08.046
6. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13:73. DOI:10.1186/s13023-018-0815-5
7. Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):673-9. DOI:10.1016/j.anaai.2018.07.025
8. Syed YY. Lanadelumab: First Global Approval. *Drugs*. 2018;78(15):1633-7. DOI:10.1007/s40265-018-0987-2
9. Riedl MA, Bernstein JA, Craig T, et al. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:36. DOI:10.1186/s13601-017-0172-9

10. Nicola S, Rolla G, Brussino L. Breakthroughs in hereditary angioedema management: a systematic review of approved drugs and those under research Database and key words (MeSH). *Drugs Context*. 2019;8:212605. DOI:10.7573/dic.212605
11. Riedl MA, Banerji A, Gower R. Current medical management of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(3):264-72. DOI:10.1016/j.anaai.2020.10.009
12. Бодня О.С., Демина Д.В., Кузьменко Н.Б., и др. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотека в России: резолюция Совета экспертов. *Российский аллергологический журнал*. 2021;18(3):126-30 [Bodnja OS, Demina DV, Kuz'menko NB, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema in Russia: resolution of the expert Council. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):126-30 (in Russian)]. DOI:10.36691/RJA1485
13. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, et al. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) – assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. *Allergy*. 2016;71(8):1203-9. DOI:10.1111/all.12900
14. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy*. 2013;68(9):1185-92. DOI:10.1111/all.12209
15. Forjaz MJ, Ayala A, Caminoa M, et al. HAE-AS, a specific disease activity scale for hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2021;31(3):246-52. DOI:10.18176/jiaci.0479
16. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Validation of the Angioedema Control Test (AECT) – A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):2050-7.e4. DOI:10.1016/j.jaip.2020.02.038
17. Bork K, Anderson JT, Caballero T, et al. Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):40. Published 2021 Apr 19. DOI: 10.1186/s13223-021-00537-2
18. Bygum A, Busse P, Caballero T, Maurer M. Disease severity, activity, impact, and control and how to assess them in patients with hereditary angioedema. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:212. DOI:10.3389/fmed.2017.00212
19. Buttgerit T, Vera C, Weller K, et al. Lanadelumab Efficacy, Safety, and Injection Interval Extension in HAE: A Real-Life Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(10):3744-51. DOI:10.1016/j.jaip.2021.04.072
20. McMillan CV, Speight J, Relan A, et al. Content Validity of Visual Analog Scales to Assess Symptom Severity of Acute Angioedema Attacks in Adults with Hereditary Angioedema. *Patient*. 2012;5(2):113-26. DOI:10.2165/11597490-000000000-00000
21. Lumry WR, Castaldo AJ, Vernon MK, et al. The humanistic burden of hereditary angioedema: Impact on health-related quality of life, productivity, and depression. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):407-14. DOI:10.2500/aap.2010.31.3394
22. Aabom A, Andersen K, Perez-Fernández E, et al. Health-related Quality of Life in Danish Patients with Hereditary Angioedema. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(2):225-6. DOI:10.2340/00015555-1835
23. Lumry WR, Miller DP, Newcomer S, et al. Quality of life in patients with hereditary angioedema receiving therapy for routine prevention of attacks. *Allergy Asthma Proc*. 2014;35(5):371-6. DOI:10.2500/aap.2014.35.3783
24. Sánchez MD, Cuervo J, Rave D, et al. Hereditary angioedema in Medellín (Colombia): Clinical evaluation and quality of life appraisal. *Biomedica*. 2015;35(3):419-28. DOI:10.7705/biomedica.v35i3.2417
25. Weller K, Groffik A, Magerl M, et al. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire. *Allergy*. 2012;67(10):1289-98. DOI:10.1111/all.12007
26. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, et al. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) – interpretability and sensitivity to change. *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):160. DOI:10.1186/s12955-019-1229-3
27. Morioko S, Takahagi S, Kawano R, et al. A validation study of the Japanese version of the Angioedema Activity Score (AAS) and the Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL). *Allergol Int*. 2021;70(4):471-9. DOI:10.1016/j.alit.2021.04.006
28. Kulthanan K, Chularojanamontri L, Rujitharanawong C, et al. Angioedema Activity Score (AAS): A Valid and Reliable Tool to Use in Asian Patients. *BioMed Research Int*. 2019;2019:9157895. DOI:10.1155/2019/9157895
29. Weller K, Donoso T, Magerl M, et al. Development of the Angioedema Control Test – A patient-reported outcome measure that assesses disease control in patients with recurrent angioedema. *Allergy*. 2020;75(5):1165-77. DOI:10.1111/all.14144
30. Agostoni A, Aygoren-Pursun E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3 Suppl.):S51-131. DOI:10.1016/j.jaci.2004.06.047
31. Bygum A, Fagerberg CR, Ponard D, et al. 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
32. Bafunno V, Bova M, Loffredo S, et al. Mutational spectrum of the C1 inhibitor gene in a cohort of Italian patients with hereditary angioedema: Description of nine novel mutations. *Ann Hum Genet*. 2014;78(2):73-82. DOI:10.1111/ahg.12052
33. Andrejević SS, Korošec P, Šilar M, et al. Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency in Serbia: Two Novel Mutations and Evidence of Genotype-Phenotype Association. *PLoS One*. 2015;10(11):e0142174. DOI:10.1371/journal.pone.0142174
34. Кузьменко Н.В., Викторова Е.А., Павлова А.В., и др. Характеристика молекулярно-генетических дефектов и клинических особенностей в группе пациентов с наследственным ангионевротическим отеком 1-го и 2-го типов. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2017;16(4):35-42 [Kuzmenko NB, Viktorova EA, Pavlova AV, et al. Genetic and clinical characteristics of a group of patients with hereditary angioedema type 1 and 2. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2017;16(4):35-42 (in Russian)]. DOI:10.24287/1726-1708-2017-16-4-35-42
35. Maia LSM, Moreno AS, Ferriani MPL, et al. Genotype-phenotype correlations in Brazilian patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2019;74(5):1013-6. DOI:10.1111/all.13699
36. Prior N, Remor E, Gómez-Traseira C, et al. Development of a disease-specific quality of life questionnaire for adult patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency (HAE-QoL): Spanish multi-centre research project. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:82. DOI:10.1186/1477-7525-10-82
37. Zuberbier T, Abdul Latiff AH, Abuzakouk M, et al. The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy*. 2021. DOI:10.1111/all.15090
38. Moxie GmbH. Our products. Commercial use. Accessed November 5, 2021. Available at: <https://moxie-gmbh.de/our-products/commercial-use>. Accessed: 25.10.2021

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.11.2021



OMNIDOCTOR.RU