

Тягар спадкового ангіоневротичного набряку у дітей: клінічні аспекти та якість життя

Спадковий ангіоневротичний набряк (САН) – це генетичне захворювання, яке може значно погіршувати якість життя (ЯЖ) пацієнтів, особливо дітей. Незважаючи на те що САН є рідкісним захворюванням, його вплив на фізичне, емоційне і соціальне благополуччя пацієнтів може бути значним. Діти із САН вимушені пропускати заняття у школі, обмежувати фізичну активність та емоційні прояви, тому що це пов'язано з непередбачуваністю нападів. Ефективне лікування САН надзвичайно важливе для покращення ЯЖ пацієнтів і зменшення тягара захворювання. Своєчасне призначення відповідної терапії, включаючи препарати для купірування нападів і профілактичне лікування, може значно знизити частоту і тяжкість нападів, а також покращити щоденне життя пацієнтів. Проведено дослідження, метою якого було оцінити ЯЖ, клінічні характеристики та способи лікування САН у польських дітей, а також визначити основні проблеми, з якими стикаються їхні батьки.

САН спричинений дефіцитом С1-інгібітора (С1-INH) і є рідкісним генетичним захворюванням з аутосомно-домінантним типом успадкування, хоча мутації *de novo* виникають приблизно у 25% випадків [1]. Симптоми захворювання можуть проявитися у віці до 10 років у понад 50% пацієнтів [1].

Більшість пацієнтів з генетичними мутаціями, що спричиняють САН, страждають від рецидивуючих нападів, які характеризуються різноманітними інвалідизуючими симптомами та інтенсивним больовим синдромом [1, 2]. Лише у незначній кількості пацієнтів із причинними мутаціями захворювання має безсимптомний перебіг [3, 4]. Типові прояви нападів включають ураження кінцівок, живота, обличчя [2, 3]. Особливо небезпечними для життя є напади, що вражають гортань [2, 3]. Провокуючими факторами нападів можуть бути гормональні зміни, інфекції або стресові ситуації, проте численні напади трапляються через невстановлений фактор [2, 3].

САН має значний вплив на ЯЖ, пов'язану зі здоров'ям, у пацієнтів різного віку [4–6]. Дослідження, проведені серед дорослих пацієнтів, показали, що САН заважає повсякденній діяльності, обмежує продуктивність на роботі або в навчанні, а також впливає на вільний час пацієнтів [7]. Тягар САН відчувається навіть у період між нападами, оскільки пацієнти повідомляють про депресію, занепокоєння щодо майбутнього перебігу захворювання, невизначеність щодо часу виникнення нападів і спадковий ризик у дітей [7].

На відміну від дорослої популяції, існує недостатньо даних про ЯЖ дітей із САН та сприйняття цієї проблеми їхніми батьками.

Метою цього дослідження було:

- 1) визначити клінічні характеристики та способи лікування гострих нападів САН у польських дітей;
- 2) визначити ЯЖ пацієнтів із САН за допомогою педіатричного опитувальника якості життя (PedsQL™ 4.0) та співвіднести її з клінічним перебігом захворювання;
- 3) порівняти показники ЯЖ пацієнтів підліткового віку та їхніх батьків відповідно до даних опитувальника PedsQL™ 4.0 у формі анкет-самозвітів для підлітків 13–18 років і звітів батьків;
- 4) визначити найбільш важливі проблеми у домашньому і стаціонарному догляді за дітьми із САН, про які повідомляли їхні батьки.

Матеріали і методи

Діти віком від 5 до 18 років із підтвердженим діагнозом САН були відібрані для участі в дослідженні згідно з останніми рекомендаціями [2, 11, 12]. Під час планових контрольних візитів до центру 33 пацієнтам, які перебувають на диспансерному обліку, та їхнім батькам було запропоновано взяти участь у цьому дослідженні. З них 21 пацієнт підтвердив своє бажання взяти участь у дослідженні і після надання інформованої згоди був включений у дослідження. З пацієнтами було проведено структуроване медичне інтерв'ю щодо САН і заповнено педіатричний опитувальник ЯЖ. Дослідження проводилося з квітня 2021 року по жовтень 2022 року і було схвалено місцевим Комітетом з питань біоетики (№ 1072.6120.37.2021).

Структуроване медичне інтерв'ю щодо САН було адресоване батькам і проводилося під час візиту. Якщо це було неможливо, інтерв'ю проводилося по телефону або батьки надсилали відповіді поштою. Інтерв'ю включало питання про основні антропометричні дані, клінічний анамнез, ознаки і симптоми, а також лікування САН протягом попередніх 6 місяців (специфічні для захворювання препарати, доступні дітям під час дослідження: антагоніст β_2 -рецептора брадикініну (ікатибант) для лікування за потребою, рекомбінантний С1-INH (rC1-INH) для лікування за потребою, плазмовий С1-INH (pdC1-INH) для лікування за потребою та короткострокової профілактики, а також ланделумаб для довгострокової профілактики). На основі цього інтерв'ю пацієнти були довільно розподілені на 3 групи відповідно до активності САН: група I (безсимптомна), група II (1–9 нападів за 6 місяців) і група III (≥ 10 нападів за 6 місяців).

PedsQL™ 4.0 був заповнений особою, яка здійснює догляд за дитиною, а якщо дитині вже виповнилося 13 років і більше, то самим пацієнтом. Пацієнти-підлітки та їхні батьки заповнювали опитувальник у залі очікування центру після візиту й отримували інструкції щодо його самостійного заповнення. Опитувальник PedsQL™ складається з 23 пунктів, які оцінюють фізичне, емоційне, соціальне та шкільне функціонування в чотирьох сферах.

Результати

Загальна характеристика досліджуваної групи

У дослідженні взяла участь 21 дитина (12 дівчат і 9 хлопців), середній вік яких становив 10,6 року (діапазон 5–16, медіана 11, середнє значення – SD – 4,1). Серед респондентів переважали дівчата (17/21, 81%, $p < 0,05$). У контрольній групі була 21 дитина; склад групи не відрізнявся за статтю і віком від основної групи (середній вік 10,71 року, діапазон 5–16, медіана 11, SD 3,7). Статеве співвідношення батьків було таким же, як і в досліджуваній групі.

Середній вік манифестації симптомів становив 4,9 року (діапазон 1–14 років, медіана 4 роки, SD 3,4; табл. 2). Одинадцять дітям діагноз САН був встановлений у ранньому дитинстві на основі сімейного анамнезу захворювання. Решті дітей діагноз САН був встановлений із запізненням на 2,6 року (діапазон 0–8, медіана 2 роки, SD 2,2). САН типу 1 було діагностовано у 18 пацієнтів (86%), САН типу 2 – у трьох пацієнтів (14%). Позитивний сімейний анамнез захворювання був у 18 пацієнтів (86%), а 5 пацієнтів (24%) повідомили про смерть у родині, пов'язану із САН.

Дев'ять пацієнтів мали симптоми САН протягом 6 місяців, що передували обстеженню, 18 пацієнтів – протягом довшого періоду. Більшість нападів уражали одну ділянку тіла за раз, але троє пацієнтів повідомили про ураження більше однієї ділянки одночасно. Найпоширенішими симптомами САН протягом 6 місяців до опитування були периферичні набряки у семи пацієнтів (загалом 59 нападів), абдомінальні напади у шести пацієнтів (38 нападів), набряки обличчя у чотирьох пацієнтів (14 нападів), сечостатевої напади у трьох пацієнтів (6 нападів) і гортанні напади у двох пацієнтів (5 нападів).

Пацієнти з більш раннім віком першого нападу САН мали тенденцію до більшої кількості нападів протягом останніх 6 місяців, але цей зв'язок не був значущим. Середня тривалість нападу САН становила 3,3 дні (діапазон 2–6, SD 1,4, медіана 3 дні). Особи, які доглядали за пацієнтами, повідомили про різні тригерні фактори: інфекції (6 пацієнтів), емоційний стрес (5 пацієнтів), травми і поранення (5 пацієнтів), фізичне навантаження (5 пацієнтів), менструація (2 пацієнтки), сильні емоції (5 пацієнтів), медичні процедури (2 пацієнтки), тиск (3 пацієнти) та холод (1 пацієнт). Шість пацієнтів повідомили про продромальну симптоматику, крайову еритему (2 пацієнти), біль (2 пацієнти), свербіж (1 пацієнт), тривогу (2 пацієнти) і слабкість із суб'єктивним відчуттям наближення непритомності (1 пацієнт). Перший набряк САН у 50% пацієнтів із симптомами локалізувався в ділянці живота, у 33% – на кінцівках, у 17% – на обличчі.

Усі пацієнти мали домашній запас препаратів для надання невідкладної допомоги: плазмовий С1-INH (20 пацієнтів), ікатибант (9 пацієнтів) та рекомбінантний людський С1-INH (rhC1-INH; 1 пацієнт). Більшість батьків (19 осіб) беруть із собою в подорож ліки для надання невідкладної допомоги дітям.

Повсякденні проблеми з точки зору батьків

САН став причиною відсутності в дитячому садку або школі 8 дітей із симптомами протягом приблизно 109 днів, що становить приблизно 1100 годин втраченої активності. Стотирьом пацієнтам довелося зменшити спортивну активність, оскільки вона провокувала напади. Шестеро батьків повідомили про проблеми з подорожами через часті і непередбачувані напади САН у їхніх дітей.

Найбільш порушеною сферою життя у дітей із САН було емоційне функціонування (середній бал 71,43), що включає відчуття тривоги, смутку, гніву, труднощі зі сном і невпевненість у завтрашньому дні (табл. 1).

Для дослідження зв'язку між ЯЖ та активністю захворювання пацієнтів було розподілено на 3 групи: група I (12 пацієнтів), група II (5 пацієнтів) і група III (4 пацієнти), що відповідали низькій, помірній і високій активності САН. Вища активність захворювання достовірно корелювала з нижчою фізичною, емоційною, соціальною, шкільною, психосоціальною та загальною ЯЖ за даними опитування батьків. Найбільш ураженою сферою у кожній групі пацієнтів було емоційне функціонування (табл. 2).

Обговорення

У цьому дослідженні взяв участь 21 пацієнт віком від 5 до 16 років із діагнозом САН, переважно типу 1. Більшість пацієнтів мали сімейний анамнез САН (86%), а 11 дітям діагноз був встановлений у ранньому дитинстві [1]. Середній вік на момент появи симптомів становив 4,9 року, що нижче за попередній опис дорослого населення Польщі (13 років) [2]. Вік першого нападу САН негативно корелює з кількістю нападів за останні 6 місяців, що може свідчити про більш тяжкий клінічний перебіг при ранньому початку симптомів [1].

Усі пацієнти мали вдома запас препаратів для невідкладної допомоги: pdC1-INH, ікатибант або rhC1-INH.

Відповідно до отриманих даних, напади САН можуть значно впливати на ЯЖ дітей, спричиняючи пропуски в навчанні, зниження фізичної активності та проблеми з харчуванням або пересуванням [1]. Найбільш порушеною сферою життя в групі дітей із САН було емоційне функціонування, що може бути пов'язано з непередбачуваністю захворювання [9].

Таким чином, зважаючи на обмеженість даних щодо педіатричної популяції, результати дослідження надають нові докази впливу САН на ЯЖ дітей та їхніх родин. Крім того, отримані дані дають додаткове уявлення про незадоволені медичні потреби пацієнтів із САН, а саме про потребу в покращенні доступу до сучасної профілактичної терапії та психологічної підтримки цієї категорії пацієнтів.

Реферативний огляд статті Piotrowicz-Wojcik K., Bulanda M., Czarnobilska E. et al. (2024). Clinical Characteristics and Quality of Life in a Cohort of Polish Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *Children* (Basel, Switzerland), 11 (2), 237. <https://doi.org/10.3390/children11020237>.

Підготувала Анна Сочнева



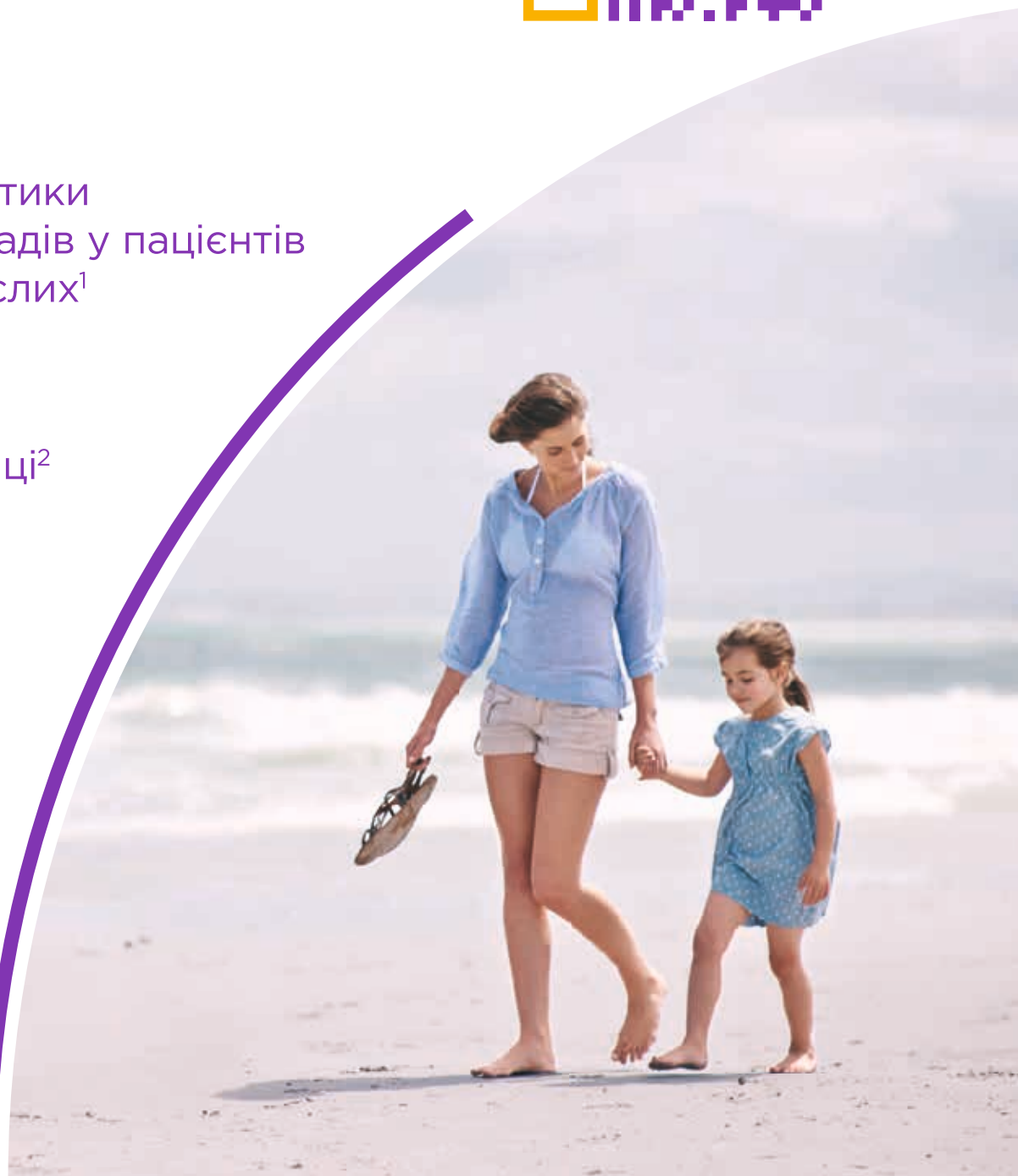
Сфери, в яких знижується ЯЖ	Середнє значення ЯЖ Група САН	Середнє значення ЯЖ Контрольна група	p
Фізична	83,78 (21,82)	91,96 (9,25)	0,58
Емоційна	71,43 (27,21)	82,62 (14,72)	0,25
Соціальна	86,67 (20,39)	96,19 (7,23)	0,08
Пов'язана зі школою	84,25 (22,09)	88,81 (12,74)	0,47
Психосоціальна	79,84 (22,4)	89,21 (8,88)	0,41
Загальна ЯЖ	81,21 (21,41)	90,18 (8,24)	0,35

Сфери	Група I	Група II	Група III	p
	SD	SD	SD	
Фізична	96,35 (6,08)	80,62 (15,37)	50 (23,52)	<0,001
Емоційна	82,08 (17,25)	73 (13,42)	37,5 (32,02)	0,004
Соціальна	93,75 (11,1)	89 (13,41)	62,5 (33,04)	0,019
Пов'язана зі школою	89,17 (13,79)	87 (13,03)	51,25 (28,69)	0,004
Психосоціальна	88,33 (12,73)	83 (15,78)	50,42 (30,95)	0,006
Загальна ЯЖ	91,12 (9,31)	82,17 (14,12)	50,27 (28,32)	0,001

С1-ІНГІБІТОР ДЛЯ ВАШИХ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СПАДКОВИМ АНГІОНЕВРОТИЧНИМ НАБРЯКОМ (САН)



- С1-ІНГ, схвалений для профілактики та невідкладного лікування нападів у пацієнтів дитячого віку, підлітків та дорослих¹
- С1-ІНГ, понад 8 років досвіду застосування в клінічній практиці²
- 1 фіксована доза для рутинної профілактики для різних вікових груп²
- можливість покращити якість життя³
- лікування, яке добре переноситься²



Посилання: 1.Maurer M, et al. Allergy. 2022 <https://doi.org/10.1111/all.15214>. 2. Cinryze (C1 inhibitor [human]) Summary of Product Characteristics. March 2018. 3. Lumry WR, et al. Allergy Asthma Proc. 2014;35:371-376.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу СІНРАЙЗ
Склад: діюча речовина: C1 inhibitor (human); **Лікарська форма.** Порошок та розчинник для розчину для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби, що застосовуються при спадковому ангіоневротичному набряку. Інгібітор С1, отриманий з плазми. Код АТХ В06А С01. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування і профілактика нападів ангіоневротичного набряку перед проведенням процедур у дорослих і дітей (віком від 2 років) зі спадковим ангіоневротичним набряком (САН). Рутинна профілактика нападів ангіоневротичного набряку у дорослих та дітей (віком від 6 років) з важкими і рецидивуючими нападами спадкового ангіоневротичного набряку (САН), які не переносять або недостатньо захищені пероральним профілактичним лікуванням, або у пацієнтів, які неадекватно реагують на повторне невідкладне лікування. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції. Найбільш поширеними побічними реакціями, що спостерігалися після інфузії препарату Сінрайз в клінічних дослідженнях, були головний біль і нудота. **Побічні реакції,** що спостерігалися при застосуванні препарату Сінрайз, класифікуються за системно-органними класами MedDRA та абсолютною частотою. Частота визначається як дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$) і невідомо (не можна оцінити за наявними даними). Побічні реакції, про які повідомлялося у клінічних дослідженнях та післяреєстраційних звітах: реакція підвищеної чутливості, головний біль, запаморочення, нудота, блювання, висип, еритема, свербіж, висип/еритема у місці ін'єкції, біль у місці інфузії, гіпертермія. Загалом безпека та

переносимість препарату Сінрайз однакові у дітей, підлітків і дорослих. **Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка.** Механізм дії. Інгібітор С1 входить до складу надродина білків інгібітора серинової протеази, або серпіну. Основна функція серпінів полягає в регуляції активності серинових протеаз. Інгібітор С1 являє собою одноланцюговий глікопротеїн, виявлений в плазмі, який в зрілому стані складається з 478 амінокислот із середньою молекулярною масою 105 кД. Інгібітор С1 інгібує систему комплементу шляхом зв'язування з C1r і C1s, двома активними ферментними субодинамиціями першого компонента системи комплементу (С1) в класичному шляху, а також з манозозв'язуючими лектинасоційованими сериновими протеазами в лектиновому шляху. Основним субстратом активованого ферменту С1 є С4; відсутність інгібування С1 призводить до зниження рівня С4. С1 є найбільш важливим інгібітором активації контакту і регулює контактну систему і внутрішній шлях коагуляції шляхом зв'язування та інактивації калікреїну і фактора XIIa. Оскільки ці шляхи є частиною посиленних ферментних каскадів, без інгібітора С1 спонтанна або тригерна активація цих шляхів може призвести до безперешкодної активації та набряку. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці! За рецептом. **Виробник.** Такеда Мануфактурінг Австрія АГ, Австрія. Р. П. МОЗ України № № UA/18748/01/01 від 11.05.2021 року. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Повідомити про небажане явище, або про скаргу на якість лікарського засобу Ви можете до ТОВ «Такеда Україна» за тел. (044) 390-09-09. Email: AE.Ukraine@takeda.com

Містить рекламу. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників для публікації у виданнях, що призначені для медичних та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

© ТОВ «Такеда Україна» 2024. Всі права захищені. «ТАКЕДА» та є зареєстрованими торговельними марками компанії «Takeda Pharmaceutical Company Limited».

ТОВ «Такеда Україна», вул. Солом'янська, 11, БЦ Eleven, 11-й поверх, 03110, Київ, Україна. Тел.: +380 44 390 09 09. Факс: +380 44 390 29 29. E-mail: ua-office@takeda.com