

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12070>

Мутация в гене миоферлина может быть ассоциирована с развитием рецидивирующих ангиоотёков

Д.С. Фомина^{1, 2, 3}, С.А. Сердотецкова¹, Е.Н. Бобрикова¹, Ю.Г. Алексеева¹, А.А. Роппельт^{1, 4}, М.А. Лысенко^{1, 5}

¹ Городская клиническая больница № 52, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³ Медицинский университет Астаны, Астана, Республика Казахстан

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Наследственные ангиоотёки — редкое генетически-детерминированное заболевание, которое характеризуется развитием ангиоотёков мягких тканей различной локализации, не отвечающих на стандартные методы терапии (системные глюкокортикостероиды, антигистаминные препараты).

В большинстве случаев наследственных ангиоотёков причиной их возникновения является снижение количества или функциональной активности C1-ингибитора, обусловленное мутацией в гене *SERPING1*. За последние годы ввиду расширения возможностей генетической диагностики произошли значительные изменения в понимании патогенеза наследственных ангиоотёков с нормальным уровнем C1-ингибитора с неизвестными ранее мутациями. Согласно современной классификации, причинно-значимыми для развития данной группы ангиоотёков могут быть мутации в одном из следующих генов: фактор XII (*F12*), плазминоген (*PLG*), ангиопоэтин 1 (*ANGPT1*), кининоген 1 (*KNG1*), миоферлин (*MYOF*) и гистамин сульфат (HS)-глюкозамин 3-О-сульфотрансфераза 6 (*HS3ST6*), причём последние три в данном ряду отнесены к отдельному фенотипу — эндотелиальной дисфункции.

В 2020 году в международных источниках была впервые опубликована серия клинических случаев с генетически подтверждённой мутацией в гене миоферлина в итальянской семье. Данный фенотип является исключительно редким: в настоящий момент описано всего 3 пациента женского пола из одной семьи.

В настоящей статье представлен обзор актуальной международной литературы по данному вопросу, а также описан клинический случай первого пациента мужского пола с рецидивирующими ангиоотёками и подтверждённой результатами расширенного генетического обследования мутацией в гене миоферлина.

Ключевые слова: наследственные ангиоотёки; НАО; C1-ингибитор; миоферлин; генетическое обследование.

Как цитировать

Фомина Д.С., Сердотецкова С.А., Бобрикова Е.Н., Алексеева Ю.Г., Роппельт А.А., Лысенко М.А. Мутация в гене миоферлина может быть ассоциирована с развитием рецидивирующих ангиоотёков // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 2. С. 229–237. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12070>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12070>

Myoferline gene mutation can be associated with recurrent angioedema

Daria S. Fomina^{1, 2, 3}, Sofia A. Serdotetskova¹, Elena N. Bobrikova¹, Julia G. Alekseeva¹, Anna A. Roppelt^{1, 4}, Mariana A. Lysenko^{1, 5}

¹ City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

² First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³ Astana Medical University, Astana, Republic of Kazakhstan

⁴ Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

⁵ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare genetically determined disease characterized by the recurrent angioedema of various localizations with no response to systemic glucocorticosteroids, antihistamines.

In the majority of hereditary angioedema cases C1-inhibitor level or its functional activity is decreased due to a mutation in the *SERPINC1* gene. In recent years, the expansion of genetic diagnostic recourses significantly changed our understanding of the pathogenesis of hereditary angioedema without of C1-inhibitor deficiency with previously unknown mutations. Currently mutations in six different genes have been identified as causing hereditary angioedema: factor XII (*F12*), plasminogen (*PLG*), angiopoietin 1 (*ANGPT1*), Kininogen 1 (*KNG1*), Myoferlin (*MYOF*), and heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 (*HS3ST6*). Moreover, the last 3 of them are referred to a separate phenotype — intrinsic endothelial dysfunction.

In 2020 a series of clinical cases in patients with *MYOF* gene mutation in an Italian family were published. This type is exceptionally rare — only 3 female relatives from the same family are described.

This article presents a review of the actual international literature and describes the first clinical case of a male patient with a mutation in the myoferlin gene confirmed by genetic testing.

Keywords: hereditary angioedema; HAE; myoferlin; genetics.

To cite this article

Fomina DS, Serdotetskova SA, Bobrikova EN, Alekseeva JG, Roppelt AA, Lysenko MA. Myoferline gene mutation can be associated with recurrent angioedema. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(2):229–237. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA12070>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственный ангионевротический отёк (НАО) — редкое генетически детерминированное заболевание, которое характеризуется развитием ангиоотёков мягких тканей различной локализации, не отвечающих на стандартные методы терапии (системные глюкокортикостероиды, антигистаминные лекарственные средства). По имеющимся данным, распространённость НАО составляет от 1/10 000 до 1/150 000 [1]. НАО не имеет этнических и половых различий, но, как правило, протекает более тяжело у женщин [2, 3].

Клинические проявления характеризуются спонтанным возникновением отёков лица, языка, слизистых оболочек полости рта, половых органов и конечностей; абдоминальными атаками (в результате отёка кишечника), а также отёками гортани, которые могут стать причиной обтурации дыхательных путей и привести к летальному исходу [4, 5].

Нередко данные клинические проявления ошибочно принимаются за реакции, обусловленные IgE-зависимыми механизмами активации тучной клетки, или картину «острого живота», что может привести к применению неэффективных методов терапии и необоснованным хирургическим вмешательствам [6].

В 2000 году группы исследователей под руководством K. Bork [7] и K.E. Binkley [8] описали тип НАО без количественного и функционального дефицита C1-ингибитора (обозначен как пC1-ИНГ-НАО).

При данном типе клинические проявления были сопоставимы с таковыми при НАО с дефицитом C1-ИНГ, однако патогномичными для него являлись преобладание женского пола, обострение симптомов во время беременности, при приёме эстрогенсодержащих препаратов. Для данной когорты пациентов причинно-значимой являлась мутация в гене *F12* [9].

С развитием методов генетической диагностики стали выявляться новые гены, мутации в которых приводили к развитию пC1-ИНГ-НАО. При помощи полного геномного секвенирования было выявлено 5 новых генов, включённых в современную классификацию НАО.

В 2018 году был описан вариант мутации в гене плазминогена (*PLG*) [10, 11]. Плазминоген является неактивным предшественником фермента плазмина. Плазмин играет роль в выработке брадикинина через активацию фактора XII, что приводит к повышению уровня брадикинина с последующим развитием ангиоотёка.

В том же году был обнаружен миссенс-вариант в гене ангиопоэтина-1 (*ANGPT1*) [12]. Эта мутация нарушает мультимеризацию данного белка и влияет на его способность связываться со специфическим рецептором на эндотелиальных клетках, вследствие чего повышается сосудистая проницаемость и развивается ангиоотёк [13].

В 2021 году при помощи полногеномного секвенирования K. Bork и соавт. [14] была идентифицирована гетерозиготная мутация p.Met379Lys в гене *KNG1*, кодирующем высокомолекулярный, а также низкомолекулярный кининоген (белки). Наличие данной мутации коррелировало с клиническими симптомами НАО в трёх поколениях одной семьи.

При помощи полногеномного секвенирования был выявлен также патогенный вариант в гене гепарансульфат (HS)-глюкозамин 3-O-сульфотрансферазы. Мутация в данном гене была обнаружена у всех трёх членов семьи, страдающих ангиоотёками. Мутация в гене, кодирующем HS-глюкозамин 3-O-сульфотрансферазу 6 (3-OST-6), приводит к неполному биосинтезу гепаринсульфата и, вероятно, влияет на рецепторный аппарат клетки, что может быть рассмотрено как новый механизм развития рецидивирующих ангиоотёков с наследственным механизмом [15]. Именно с описания данной мутации начинается история отдельного фенотипа с наследственным механизмом несостоятельности сосудистого эндотелия.

В 2020 году был описан редкий вариант мутации в гене миоферлина *MYOF* p.Arg217Ser у женщин из одной итальянской семьи [16]. В основе патогенеза развития ангиоотёков лежит предотвращение деградации рецептора фактора роста эндотелия сосудов 2 (VEGFR2) [17, 18]. При нарушении функционирования миоферлина увеличивается количество VEGFR2 на плазматической мембране эндотелия сосудов, что приводит к усилению VEGF-опосредуемых сигналов и повышению сосудистой проницаемости [16, 19].

Клиническое наблюдение семейной истории с рецидивирующими ангиоотёками в разных поколениях исходно было отнесено к подтипу НАО с неизвестным механизмом. Три представительницы женского пола (мать и две дочери) страдали рецидивирующими ангиоотёками без кожных высыпаний и с отсутствием ответа на терапию антигистаминными лекарственными средствами и системными глюкокортикоидами. Симптомы дебютировали во второй декаде жизни, ангиоотёки локализовались в области лица, губ, слизистой оболочки рта. У матери однократно возникал приступ затруднённого дыхания, связанный с отёком верхних дыхательных путей. Ангиоотёки нарастали и разрешались медленно, средняя продолжительность приступов составляла 12 часов. Симптомы чаще всего возникали в жаркую погоду, триггерным фактором также служила менструация. В результате полного геномного секвенирования было подтверждено наличие мутации *MYOF* p.Arg217Ser в гетерозиготном положении. Эта же мутация была обнаружена ещё у одного из членов семьи без симптомов НАО, что может указывать на аутосомно-доминантный механизм наследования заболевания с неполной пенетрантностью мутированного аллеля [16].

Актуальным является поиск маркеров и функциональных тестов, которые бы доказывали патогенность мутации в гене *MYOF*, особенно тех, которые будут выявляться впервые.

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

О пациенте

Пациент Ж., 35 лет, обратился на приём к аллергологу-иммунологу с жалобами на возникновение ангиоотёков в области лица, языка, слизистой оболочки полости рта верхних и нижних конечностей, половых органов, возникающих как спонтанно, так и после ударов, ушибов, медицинских манипуляций (рис. 1).

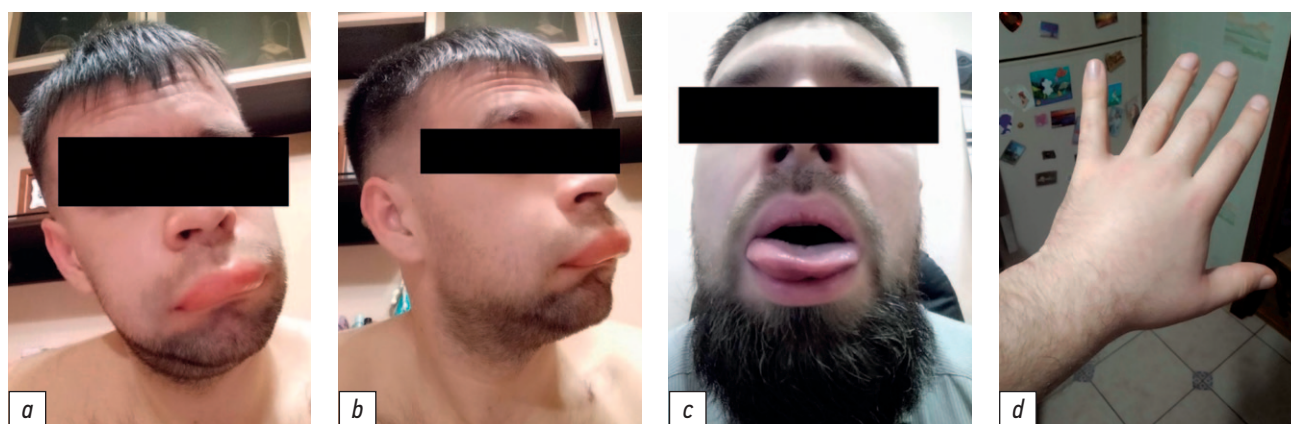


Рис. 1. Пациент Ж., 35 лет, диагноз наследственного ангионевротического отёка: жалобы на возникновение ангиоотёков в области слизистой оболочки полости рта (а, б), языка (с), верхних конечностей (д). (Фото из личного архива пациента).

Fig. 1. Patient Zh., 35 years old, diagnosis of hereditary angioedema: complaints about the occurrence of angioedema in the oral mucosa (a, b), tongue (c), upper extremities (d). (Photos from patient's private archive).

Анамнез заболевания. Дебют симптомов — в возрасте 22 лет, когда впервые пациент отметил возникновение отёка полового члена после проведения урологического обследования (мазок из уретры). Ангиоотёк сопровождался болезненностью, затруднением мочеиспускания и сохранялся в течение суток. Затем в течение 8 лет симптомы не беспокоили.

С 2019 года вновь стал отмечать возникновение ангиоотёков в области лица (губы, скуловая область), кистей рук, предплечий, которые возникали как спонтанно, так и после ударов, ушибов, занятий спортом (катание на коньках). Отёки сохранялись в течение 2–3 суток, купировались самопроизвольно, возникали 1 раз в 2–3 месяца. Однократно отмечался эпизод отёка гортани с затруднением дыхания.

Накануне приступа возникали предвестники в виде гиперемии кожи, парестезии в месте будущего ангиоотёка (рис. 2).

В январе–феврале 2021 года двукратно проведена вакцинация против новой коронавирусной инфекции, после чего пациент отметил увеличение активности заболевания: ангиоотёки стали возникать несколько раз в неделю. Принимал H_1 -антигистаминные препараты в стандартных и эскалационных дозах — без эффекта, отёки сохранялись фиксированно в течение 3–4 дней.

Анамнез жизни. С 4 лет при контакте с домашней пылью, животными (кошка, собака) отмечал заложенность носа с водянистым отделяемым, зуд глаз; ранее проходил аллергообследование — выявлялась сенсibilизация к бытовым и эпидермальным аллергенам. Лекарственную непереносимость, пыльцевую, пищевую, грибковую сенсibilизацию отрицает. Наследственный анамнез не отягощён: со слов пациента, у родственников по кровной линии ангиоотёков не было.

Хронические заболевания: хронический простатит с 2007 года.

Оперативные вмешательства: артроскопия коленного сустава в 2002 году по поводу спортивной травмы (перенёс удовлетворительно).

Результаты обследования

В связи с ухудшением состояния обратился в профильное отделение аллергологии и иммунологии, проведено следующее обследование: оценка по опроснику AeQoL* 36 баллов (*Angioedema Quality of Life Questionnaire — оценка качества жизни пациентов с рецидивирующими ангиоотёками: чем выше балл, тем более значительно влияние на качество жизни; балл за опросник ранжируется от 0 до 58 баллов); тест АЕСТ** 3 балла (**Angioedema Control Test позволяет оценить активность ангиоотёков за прошедший месяц: чем ниже балл, тем выше активность заболевания; баллы ранжируются от 0 до 16).

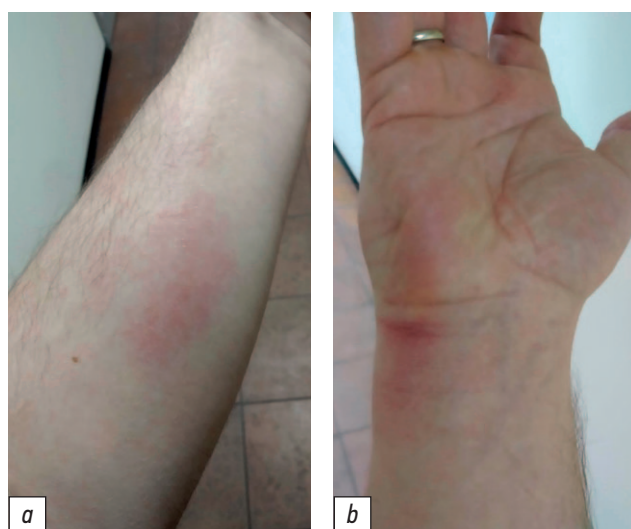


Рис. 2. Тот же пациент: предвестник ангиоотёков в виде гиперемии кожи (а, б) накануне приступа. (Фото из личного архива пациента).

Fig. 2. The same patient: harbinger of angioedema in the form of hyperemia of the skin (a, b) on the eve of the attack. (Photos from patient's private archive).

Проведено дообследование: С1-ингибитор количественный 0,296 г/л (норма 0,21–0,43), функциональная активность 139% (норма 70–130), антитела к С1q 2,88 Ед/мл (норма <10), циркулирующие иммунные комплексы С1q 3,7 ОЕ/мл (норма 0,0–20,0).

Проведено генетическое обследование: мутаций в генах *SERPING1* (секвенирование по методу Сэнгера, MLPA), *F12* (секвенирование по методу Сэнгера), *PLG* (MLPA) не выявлено. Диагноз: «Рецидивирующие ангиоотёки». В качестве базисной терапии рекомендована транексамовая кислота в дозе 500 мг 3 раза/сут, активность заболевания снизилась (AeQoI 9 баллов, AECT 11 баллов).

В 2022 году пациент обратился повторно к специалисту. Следующим этапом в рамках дифференциальной диагностики было рекомендовано полногеномное секвенирование ДНК. В полученных результатах был обнаружен не описанный ранее в литературе вариант rs768988755 в гетерозиготном состоянии в экзоне 23 (из 54) гена *MYOF*, приводящий к аминокислотной замене p.Ser742Leu.

Диагноз

Пациенту установлен диагноз: «Рецидивирующий ангиоотёк, генетически обусловленный (мутацией в гене миоферлина), фенотип эндотелиальной дисфункции». Терапия была эмпирически подобрана в рамках профильной врачебной комиссии. В качестве препарата для долгосрочной профилактики пациент продолжает получать транексамовую кислоту в дозе 500 мг 3 раза/сут под контролем коагулограммы и уровня D-димера 1 раз в 3 месяца; в качестве неотложной терапии при тяжёлых отёках жизнеугрожающей локализации, а также при абдоминальном синдроме рекомендовано введение препарата икатибант.

На момент последнего визита периферические ангиотёки возникают в среднем 1 раз в месяц, купируются в течение суток на фоне приёма транексамовой кислоты. Ангиотёков с жизнеугрожающей локализацией, абдоминальных атак не было. AeQoL 26 баллов, АЕСТ 11 баллов.

Прицельный поиск мутации у родственников пациента

Родственникам пациента (родителям и дочери) проведён прицельный поиск данной мутации методом секвенирования по Сэнгеру. Исследование сыну (2 года) не проведено.

У отца и дочери пациента мутации не выявлено. Идентичная мутация обнаружена у его матери, отрицающей клинические проявления рецидивирующих ангио-отёков. При этом обращает на себя внимание факт смерти родной сестры матери пробанда в возрасте 56 лет от инфаркта миокарда. И хотя возможность проведения генетического исследования в данном случае отсутствует, чтобы объективно проводить сопоставление, можно предположить, что ишемические нарушения могли быть следствием эндотелиальной дисфункции, характерной для пациентов с дефектом миоферлина. На рис. 3 представлено генеалогическое древо данной семьи.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данной статье продемонстрирован случай пациента с клинической картиной ангиоотёка без снижения или нарушения функции C1-ингибитора. Учитывая отрицательные результаты исследования прицельных генов (*SERPING1*, *F12* и *PLG*), для поиска генетической поломки, лежащей в основе заболевания, пациенту было выполнено полное секвенирование генома. Исследование

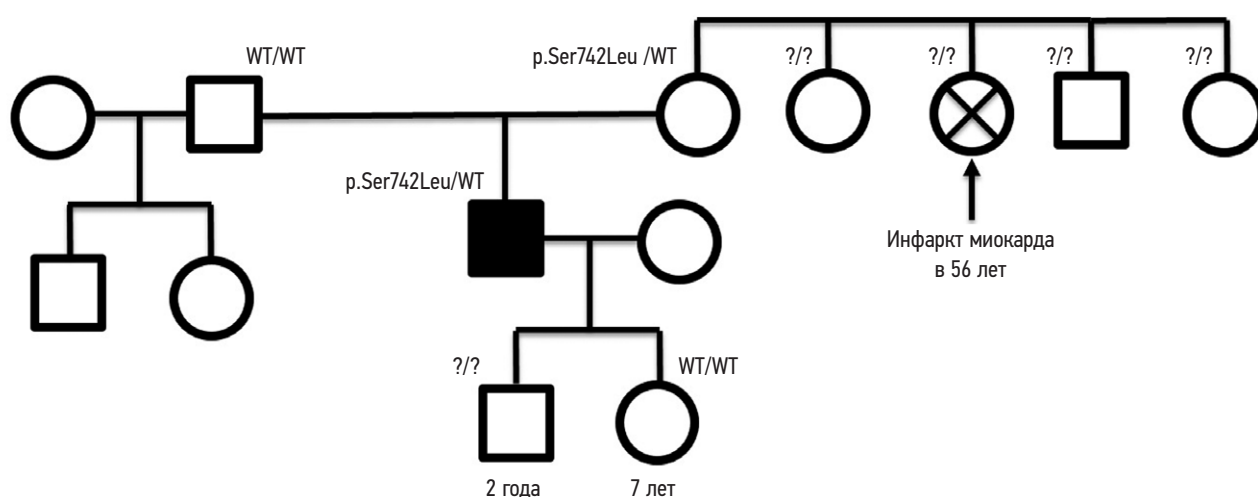


Рис. 3. Генеалогическое древо семьи пациента. WT — нормальная аллель гена *MYOF*, p.Ser742Leu — аллель гена *MYOF* с мутацией, ?/? — генетическое исследование не проводилось.

Fig. 3. Genealogical tree of the patient's family. WT — normal allele of the gene *MYOF*, p.Ser742Leu — allele of the gene *MYOF* with the mutation, ?/? — genetic assay has not been performed.

позволило обнаружить гетерозиготную мутацию в гене *MYOF*. Выявленная у пациента мутация p.Ser742Leu ранее не была описана в литературе. Более того, это первый пациент мужского пола с мутацией в данном гене. Вышесказанное ещё раз акцентирует внимание на важности поиска инструментов для оценки степени нарушения миоферлинопосредуемых сигнальных путей и тем самым установления причинно-следственной связи между мутацией и клиническими симптомами.

В настоящий момент ввиду малого количества наблюдений не разработано российских и международных рекомендаций по лечению пациентов с сС1-ИНГ-НАО. С целью назначения препаратов для долгосрочной профилактики выбор следует делать из ныне существующих и наиболее доступных терапевтических опций: препаратов аттенуированных андрогенов, транексамовой кислоты, концентрата С1-ингибитора. Транексамовая кислота стала препаратом выбора у данного пациента ввиду положительного клинического ответа на её применение в анамнезе и высокого профиля безопасности.

В настоящий момент нет данных, свидетельствующих об эффективности тех или иных препаратов для купирования приступов у пациентов с НАО, обусловленных мутацией в гене *MYOF*, однако концентрат С1-ингибитора, транексамовая кислота и икатибант показали свою эффективность в уменьшении продолжительности и тяжести эпизодов НАО с мутацией в генах *F12*, *PLG* и НАО-UNK [10, 20–30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора — гетерогенная группа заболеваний с различными патогенетическими механизмами. В настоящее время лучше всего изучен НАО, обусловленный мутацией в гене *F12*, тогда как данные, опубликованные касательно других типов НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора, зачастую представляют собой клинические случаи нескольких семей пациентов.

Предпочтительным методом поиска причинно-значимого генетического дефекта для пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора являются методы секвенирования следующего поколения, такие как полное секвенирование экзона и полное секвенирование генома. Данные методы позволяют не только обнаружить мутацию в генах, ассоциированных с известными на настоящий момент редкими формами НАО, но и потенциально обнаружить гены-кандидаты НАО. Направление пациентов на данный тип исследования должно быть рассмотрено при наличии клинических критериев заболевания, таких как характер ангиоотёков (длительность, специфические триггерные факторы развития симптомов, отсутствие эффекта от системных глюкокортикоидов и H_1 -антигистаминных препаратов), отягощённый семейный анамнез и длительность заболевания.

Ввиду чрезвычайной редкости данной патологии ценность каждого описанного клинического случая подтверждённого диагноза велика и значима для последующей диагностики и подбора терапии у данной когорты пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи. Полногеномное секвенирование пациенту выполнено в рамках программы «Доступное лечение» благотворительного фонда «Подсолнух».

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Д.С. Фомина — лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, редактирование статьи; Е.Н. Бобрикова — лечение пациента, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; С.А. Сердотецкова — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Ю.Г. Алексеева — лечение пациента, редактирование статьи; А.А. Роппельт — анализ литературы, редактирование статьи; М.А. Лысенко — редактирование статьи.

Информированное согласие на публикацию. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий в «Российском аллергологическом журнале».

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This publication was not supported by any external sources of funding. Whole genome sequencing was provided as part of a program “Affordable treatment” by charity fund “Sunflower”.

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. D.S. Fomina — patient's treatment, literature analysis, writing and editing the manuscript; E.N. Bobrikova — patient's treatment, literature analysis, writing and editing the manuscript; S.A. Serdotetskova — literature analysis, writing and editing the manuscript; J.G. Alekseeva — patient's treatment, editing the manuscript; A.A. Roppelt — literature analysis, editing the manuscript; M.A. Lysenko — editing of the manuscript.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ghazi A., Grant J.A. Hereditary angioedema: Epidemiology, management, and role of icatibant // *Biologics*. 2013. N 7. P. 103–113. doi: 10.2147/BTT.S27566
2. Zuraw B.L. Clinical practice. Hereditary angioedema // *New Eng J Med*. 2008. Vol. 359, N 10. P. 1027–1036. doi: 10.1056/NEJMcpr0803977
3. Nzeako U.C., Frigas E., Tremaine W.J. Hereditary angioedema: A broad review for clinicians // *Arch Intl Med*. 2001. Vol. 161, N 20. P. 2417–2429. doi: 10.1001/archinte.161.20.2417
4. Jalaj S., Scolapio J.S. Gastrointestinal manifestations, diagnosis, and management of hereditary angioedema // *J Clin Gastroenterol*. 2013. Vol. 47, N 10. P. 817–823. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829e7edf
5. Xu Y.Y., Zhi Y.X., Liu R.L., et al. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 112, N 6. P. 539–544.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.003
6. Zanichelli A., Longhurst H.J., Maurer M., et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 117, N 4. P. 394–398. doi: 10.1016/j.anai.2016.08.014
7. Bork K., Barnstedt S.E., Koch P., Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women // *Lancet*. 2000. Vol. 356, N 9225. P. 213–217. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1
8. Binkley K.E., Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema // *J Allergy Clin Immunol*. 2000. Vol. 106, N 3. P. 546–550. doi: 10.1067/mai.2000.108106
9. Dewald G., Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor // *Biochem Biophys Res Commun*. 2006. Vol. 343, N 4. P. 1286–1289. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.092
10. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L., et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 2. P. 442–450. doi: 10.1111/all.13270
11. Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor // *Biochem Biophys Res Commun*. 2018. Vol. 498, N 1. P. 193–198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060
12. Bafunno V., Firinu D., D'Apolito M., et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 3. P. 1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020
13. D'Apolito M., Santacroce R., Colia A.L., et al. Angiopoietin-1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema // *Clin Exp Allergy*. 2019. Vol. 49, N 5. P. 626–635. doi: 10.1111/cea.13349
14. Bork K., Wulff K., Rossmann H., et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 12. P. 2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
15. Bork K., Wulff K., Möhl B.S., et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation // *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Vol. 148, N 4. P. 1041–1048. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011
16. Ariano A., D'Apolito M., Bova M., et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 11. P. 2989–2992. doi: 10.1111/all.14454
17. Bernatchez P.N., Acevedo L., Fernandez-Hernando C., et al. Myoferlin regulates vascular endothelial growth factor receptor-2 stability and function // *J Biol Chem*. 2007. Vol. 282, N 42. P. 30745–30753. doi: 10.1074/jbc.M704798200
18. Yu C., Sharma A., Trane A., et al. Myoferlin gene silencing decreases Tie-2 expression in vitro and angiogenesis in vivo // *Vascul Pharmacol*. 2011. Vol. 55, N 1–3. P. 26–33. doi: 10.1016/j.vph.2011.04.001
19. Oubaha M., Gratton J.P. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by atypical PKC zeta contributes to angiopoietin-1-dependent inhibition of VEGF-induced endothelial permeability in vitro // *Blood*. 2009. Vol. 114, N 15. P. 3343–3351. doi: 10.1182/blood-2008-12-196584
20. Bork K., Wulff K., Witzke G., Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII) // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 2. P. 320–324. doi: 10.1111/all.13076
21. Veronez C.L., Moreno A.S., Constantino-Silva R.N., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018. Vol. 6, N 4. P. 1209–1216.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.025
22. Bova M., Suffritti C., Bafunno V., et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor // *Allergy*. 2020. Vol. 75, N 6. P. 1394–1403. doi: 10.1111/all.14160
23. Recke A., Massalme E.G., Jappe U., et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema // *Clin Transl Allergy*. 2019. N 9. P. 9. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x
24. Bork K., Wulff K., Hardt J., et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 1. P. 129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.038
25. Marcos C., Lera L.A., Varela S., et al. Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012. Vol. 109, N 3. P. 195–200.e2. doi: 10.1016/j.anai.2012.05.022
26. Piñero-Saavedra M., González-Quevedo T., Saenz de San Pedro B., et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 117, N 5. P. 520–526. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.001
27. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Gompel A., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert) in a French cohort // *Eur J Dermatol*. 2017. Vol. 27, N 2. P. 155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948
28. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Launay D., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant // *Immun Inflamm Dis*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 29–36. doi: 10.1002/iid3.137
29. Wintenberger C., Boccon-Gibod I., Launay D., et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: Analysis of efficacy and safety in 37 patients // *Clin Exp Immunol*. 2014. Vol. 178, N 1. P. 112–117. doi: 10.1111/cei.12379
30. McKibbin L., Barber C., Kalicinsky C., Warrington R. Review of the Manitoba cohort of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019. N 15. P. 66. doi: 10.1186/s13223-019-0381-y

REFERENCES

1. Ghazi A, Grant JA. Hereditary angioedema: Epidemiology, management, and role of icatibant. *Biologics*. 2013;7(7):103–113. doi: 10.2147/BTT.S27566
2. Zuraw BL. Clinical practice. Hereditary angioedema. *New Eng J Med*. 2008;359(10):1027–1036. doi: 10.1056/NEJMcp0803977
3. Nzeako UC, Frigas E, Tremaine WJ. Hereditary angioedema: A broad review for clinicians. *Arch Int Med*. 2001;161(20):2417–2429. doi: 10.1001/archinte.161.20.2417
4. Jalaj S, Scolapio JS. Gastrointestinal manifestations, diagnosis, and management of hereditary angioedema. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47(10):817–823. doi: 10.1097/MCG.0b013e31829e7edf
5. Xu YY, Zhi YX, Liu RL, et al. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(6):539–544.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.003
6. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(4):394–398. doi: 10.1016/j.anai.2016.08.014
7. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356(9225):213–217. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1
8. Binkley KE, Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):546–550. doi: 10.1067/mai.2000.108106
9. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343(4):1286–1289. doi: 10.1016/j.bbrc.2006.03.092
10. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442–450. doi: 10.1111/all.13270
11. Dewald G. A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2018;498(1):193–198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060
12. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020
13. D'Apolito M, Santacroce R, Colia AL, et al. Angiotensin-converting enzyme 1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(5):626–635. doi: 10.1111/cea.13349
14. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*. 2019;74(12):2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
15. Bork K, Wulff K, Möhl BS, et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(4):1041–1048. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011
16. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020;75(11):2989–2992. doi: 10.1111/all.14454
17. Bernatchez PN, Acevedo L, Fernandez-Hernando C, et al. Myoferlin regulates vascular endothelial growth factor receptor-2 stability and function. *J Biol Chem*. 2007;282(42):30745–30753. doi: 10.1074/jbc.M704798200
18. Yu C, Sharma A, Trane A, et al. Myoferlin gene silencing decreases Tie-2 expression in vitro and angiogenesis in vivo. *Vascul Pharmacol*. 2011;55(1-3):26–33. doi: 10.1016/j.vph.2011.04.001
19. Oubaha M, Gratton JP. Phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase by atypical PKC zeta contributes to angiotensin-1-dependent inhibition of VEGF-induced endothelial permeability in vitro. *Blood*. 2009;114(15):3343–3351. doi: 10.1182/blood-2008-12-196584
20. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320–324. doi: 10.1111/all.13076
21. Veronez CL, Moreno AS, Constantino-Silva RN, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and F12 mutations in 42 Brazilian families. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(4):1209–1216.e8. doi: 10.1016/j.jaip.2017.09.025
22. Bova M, Suffritti C, Bafunno V, et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy*. 2020;75(6):1394–1403. doi: 10.1111/all.14160
23. Recke A, Massalme EG, Jappe U, et al. Identification of the recently described plasminogen gene mutation p.Lys330Glu in a family from Northern Germany with hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy*. 2019;9(9):9. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x
24. Bork K, Wulff K, Hardt J, et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.038
25. Marcos C, Lera LA, Varela S, et al. Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(3):195–200.e2. doi: 10.1016/j.anai.2012.05.022
26. Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T, Saenz de San Pedro B, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation: Clinical features and enzyme polymorphisms in 9 Southwestern Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(5):520–526. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.001
27. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert) in a French cohort. *Eur J Dermatol*. 2017;27(2):155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948
28. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immun Inflamm Dis*. 2017;5(1):29–36. doi: 10.1002/iid3.137
29. Wintemberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: Analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):112–117. doi: 10.1111/cei.12379
30. McKibbin L, Barber C, Kalicinsky C, Warrington R. Review of the Manitoba cohort of patients with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019;15(6):66. doi: 10.1186/s13223-019-0381-y

ОБ АВТОРАХ

*** Фомина Дарья Сергеевна**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 123182, Москва, ул. Пехотная, д. 3;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Сердотецкова Софья Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-1152>;
eLibrary SPIN: 6644-6715; e-mail: darklynx813@gmail.com

Бобрикова Елена Николаевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6534-5902>;
eLibrary SPIN: 5806-7260; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Алексеева Юлия Геннадьевна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-2436>;
eLibrary SPIN: 5379-3655; e-mail: doctorajg5@gmail.com

Роппельт Анна Артуровна, канд. мед. наук;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>;
eLibrary SPIN: 7249-4423; e-mail: roppelt_anna@mail.ru

Лысенко Марьяна Анатольевна, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;
eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

AUTHORS' INFO

*** Daria S. Fomina**, MD, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor;
address: 3 Pekhotnaya street, 123182 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5083-6637>;
eLibrary SPIN: 3023-4538; e-mail: daria_fomina@mail.ru

Sofia A. Serdotetskova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-1152>;
eLibrary SPIN: 6644-6715; e-mail: darklynx813@gmail.com

Elena N. Bobrikova;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6534-5902>;
eLibrary SPIN: 5806-7260; e-mail: elena.bobrikova.69@mail.ru

Julia G. Alekseeva;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4131-2436>;
eLibrary SPIN: 5379-3655; e-mail: doctorajg5@gmail.com

Anna A. Roppelt, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5132-1267>;
eLibrary SPIN: 7249-4423; e-mail: roppelt_anna@mail.ru

Mariana A. Lysenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6010-7975>;
eLibrary SPIN: 3887-6250; e-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author