

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1446>

Наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России

© И.А. Манто¹, Е.А. Латышева^{1,2}, Е.А. Близнач³, Д.О. Тимошенко², Л.В. Алешина⁴, Ю.А. Бочерова⁵, Э.Р. Гильванова^{6,7,8}, Г.А. Каменева⁹, М.А. Платонова¹⁰, В.А. Федорова¹¹, А.В. Поляков³, Т.В. Латышева^{1,12}

- ¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация
- ² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ³ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- ⁴ Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- ⁵ Тамбовская областная клиническая больница имени В.Д. Бабенко, Тамбов, Российская Федерация
- ⁶ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация
- ⁷ Башкирский государственный университет, Уфа, Российская Федерация
- ⁸ Городская больница № 2, Стерлитамак, Российская Федерация
- ⁹ Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Российская Федерация
- ¹⁰ ООО «Лаборатория МедЛаб», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- ¹¹ Тульская областная клиническая больница, Тула, Российская Федерация
- ¹² Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. В 2018 году выделена новая форма наследственного ангиоотёка без дефицита C1-ингибитора — наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена. В мировой научной литературе описано небольшое число пациентов с этой формой заболевания, в связи с чем проведение новых исследований актуально.

ЦЕЛЬ — выявить характерные социодемографические и клинические особенности пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене плазминогена; оценить эффективность терапии; провести сравнительный анализ с группой пациентов с наследственным ангиоотёком I/II типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. В ретроспективное исследование включено 14 пациентов (1 мужчина и 13 женщин, средний возраст $51,64 \pm 13,55$ года) с наследственным ангиоотёком с мутацией с.988A>G в гене плазминогена (р.Lys330Glu;K330E). Группу сравнения составили 194 пациента с наследственным ангиоотёком I/II типа (56 мужчин и 138 женщин, средний возраст $37,03 \pm 16,23$ года).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Средний возраст дебюта заболевания у пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене плазминогена — $25,07 \pm 10,46$ года, что значительно выше, чем у пациентов с наследственным ангиоотёком I/II типов — $11,58 \pm 8,92$ года ($p < 0,001$). Периферические отёки зафиксированы у 21,4% пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене плазминогена, абдоминальные атаки — у 28,6%, что реже, чем у пациентов с наследственным ангиоотёком I/II типов (периферические отёки — 97,4%, $p < 0,001$; абдоминальные атаки — 86,6%, $p < 0,001$). Отёки области лица и шеи были у всех пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене плазминогена (100%), в группе наследственного ангиоотёка I/II типов — у 72,2% ($p = 0,023$). У 85,7% пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене плазминогена были отёки языка. Уменьшение интенсивности и длительности 28 из 29 атак в среднем на 71,4% отметили 4/5 пациентов, применявших икатибант (Фиразир); 3/4 пациентов на фоне терапии транексамовой кислотой отметили снижение частоты атак.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Дебют в зрелом возрасте, преобладание в клинической картине отёков лица и языка — характерные особенности течения наследственного ангиоотёка с мутацией в гене плазминогена. Продемонстрирована эффективность транексамовой кислоты и икатибанта у наблюдаемой когорты пациентов.

Ключевые слова: ангиоотёк; наследственный ангиоотёк; НАО; C1-ингибитор; плазминоген

Для цитирования: Манто И.А., Латышева Т.В., Близнец Е.А., Тимошенко Д.О., Алешина Л.В., Бочерова Ю.А., Гильванова Э.Р., Каменева Г.А., Платонова М.А., Федорова В.А., Поляков А.В., Латышева Е.А. Наследственный ангиоотёк с мутацией в гене плазминогена: ретроспективное исследование когорты из 14 пациентов из России // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 5–19. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1446>

Hereditary Angioedema with a mutation in the plasminogen gene: a retrospective study of a cohort of 14 patients from Russia

© I.A. Manto¹, E.A. Latysheva^{1,2}, E.A. Bliznetz³, D.O. Timoshenko², L.V. Aleshina⁴, Yu.A. Bocherova⁵, E.R. Gilvanova^{6,7,8}, G.A. Kameneva⁹, M.A. Platonova¹⁰, V.A. Fedorova¹¹, A.V. Polyakov³, T.V. Latysheva^{1,12}

¹ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

⁴ Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

⁵ Tambov Regional Clinical Hospital named after V.D. Babenko, Tambov, Russian Federation

⁶ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

⁷ Bashkiria State University, Ufa, Russian Federation

⁸ State Medical Institution of the Republic of Bashkortostan City Hospital 2, Sterlitamak, Russian Federation

⁹ Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation

¹⁰ Laboratory MedLab, Saint Petersburg, Russian Federation

¹¹ Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russian Federation

¹² Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: In 2018, a new form of hereditary angioedema without C1-inhibitor deficiency — hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene — was identified. The world scientific literature describes a small number of patients with this form of the disease and, therefore, new research is relevant.

AIMS: To identify the sociodemographic and clinical features of patients with hereditary angioedema with plasminogen gene mutation; to evaluate the treatment efficacy; to conduct a comparative analysis in a group of patients with hereditary angioedema type I/II.

MATERIAL AND METHODS: 14 patients (1 male and 13 females, mean age 51.64 ± 13.55 years) with hereditary angioedema with c.988A>G mutation in the plasminogen gene (p.Lys330Glu; K330E) were enrolled in a retrospective study. The comparison group included 194 patients with hereditary angioedema type I/II (56 males and 138 females, mean age 37.03 ± 16.23 years).

RESULTS: The average age at disease onset in patients with hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene is 25.07 ± 10.46 years, which is significantly higher than in patients with hereditary angioedema type I/II — 11.58 ± 8.92 years ($p < 0.001$). Peripheral angioedema was reported in 21.4% of patients with hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene, abdominal attacks in 28.6%, which is less common than in patients with hereditary angioedema type I/II (peripheral edema 97.4%, $p < 0.001$; abdominal attacks 86.6%, $p < 0.001$). Face and neck angioedema was observed in all patients with hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene (100%) and in 72.2% of patients in the group of hereditary angioedema type I/II ($p = 0.023$). 85.7% of patients with hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene had edema of the tongue. A decrease in the severity and duration of 28 out of 29 attacks by an average of 71.4% was reported by 4/5 of patients who used icatibant (Firazyr); 3/4 of patients reported a decrease in the frequency of attacks during treatment with tranexamic acid.

CONCLUSIONS: The disease's manifestation in adulthood, the predominance of face and tongue angioedema are common features of hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. The efficacy of tranexamic acid and icatibant was demonstrated in the observed cohort of patients.

Keywords: angioedema; hereditary angioedema; HAE; C1-inhibitor; plasminogen

For citation: Manto IA, Latysheva EA, Bliznetz EA, Timoshenko DO, Aleshina LV, Bocherova YuA, Gilvanova ER, Kameneva GA, Platonova MA, Fedorova VA, Polyakov AV, Latysheva TV. Hereditary Angioedema with a mutation in the plasminogen gene: a retrospective study of a cohort of 14 patients from Russia. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):5–19. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1446>

Статья поступила 13.04.2021
Received: 13.04.2021

Принята к печати 18.05.2021
Accepted: 18.05.2021

Опубликована 27.05.2021
Published: 27.05.2021

Список сокращений:

АО — ангиоотёк
иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
НАО — наследственный ангиоотёк
НАО-FXII — НАО вследствие мутации в гене XII фактора свёртывания крови
НАО-KNG1 — НАО вследствие мутации в гене кининогена 1
НАО-PLG — НАО вследствие мутации в гене плазминогена

сГКС — глюкокортикостероиды для системного применения
ТК — транексамовая кислота
С1-ИНГ — С1-ингибитор
SERPING1 (Serpin Family G Member 1) — серпин альфа-1
UNK-НАО — НАО вследствие неизвестной мутации

Обоснование

Наследственный ангиоотёк (НАО) — орфанное, генетически детерминированное, потенциально жизнеугрожающее заболевание, которое характеризуется рецидивирующими отёками кожи и слизистых/подслизистых оболочек. Ключевую роль в развитии ангиоотёков (АО) при НАО играет медиатор брадикинин. Именно поэтому эти АО нечувствительны к стандартной терапии, применяемой для лечения пациентов с АО, вызванными медиаторами тучных клеток (системные глюкокортикостероиды; антигистаминные препараты; адреналин), и требуют другой, патогенетически обоснованной терапии [1, 2].

Впервые НАО были описаны в 1888 г. канадским врачом Уильямом Ослером (William Osler) как заболевание, характеризующее повторяющимися АО у пациентов с отягощённым семейным анамнезом. В 1963 г. была установлена роль дефицита ингибитора С1-эстеразы в патогенезе заболевания. Спустя несколько лет был выделен НАО II типа, ассоциированный с функциональной недостаточностью С1-ингибитора, а в 1986 г. выявлена мутация в гене *SERPING1*, ассоциированная с дефицитом С1-ингибитора и развитием

НАО [3]. В 2000 г. впервые был описан новый тип НАО — без дефицита С1-ингибитора, который изначально был назван НАО III типа, и за 20 лет в пяти генах были идентифицированы причинно-значимые для развития этого типа НАО мутации (табл. 1).

Данные открытия послужили причиной пересмотра классификации НАО. В настоящее время выделяют НАО с дефицитом (НАО I и II типов) и без дефицита С1-ингибитора (рис. 1).

Одним из наиболее частых генетических типов НАО без дефицита С1-ингибитора является НАО-PLG, открытый в 2018 г. К развитию НАО-PLG приводит миссенс-мутация с.988A>G в гене *PLG*, в результате которой происходит аминокислотная замена в структуре белка плазминогена [7]. Наследование НАО-PLG, как и других форм НАО, происходит по аутосомно-доминантному типу [11].

Распространённость НАО-PLG неизвестна. На сегодняшний день описано несколько серий клинических случаев: суммарно это 146 пациентов, принадлежащих к 33 семьям из стран Европы (Германии [7, 12–14], Франции [15], Греции, Болгарии, Испании [16]), Японии [17], Америки [18]. Точный патогенез НАО-PLG также неизвестен:

Таблица 1. Причинно-значимые мутации для наследственного ангиоотёка без дефицита С1-ингибитора

Table 1. Causal mutations for hereditary angioedema without C1-inhibitor deficiency

Ген	Мутация	Год открытия	Кем открыта
<i>F12</i>	с.983C>A с.983C>G	2006	Dewald, Bork [4]
<i>F12</i>	с.971_1018+24del72	2011	Bork и соавт. [5]
<i>F12</i>	с.892_902dup	2013	Kiss и соавт. [6]
<i>PLG</i>	с.988A>G	2018	Bork и соавт. [7]
<i>ANGPT1</i>	с.807G>T	2018	Bafunno и соавт. [8]
<i>KNG1</i>	с.1136T>A	2019	Bork и соавт. [9]
<i>MYOF</i>	с.651G>T	2020	Ariano и соавт. [10]

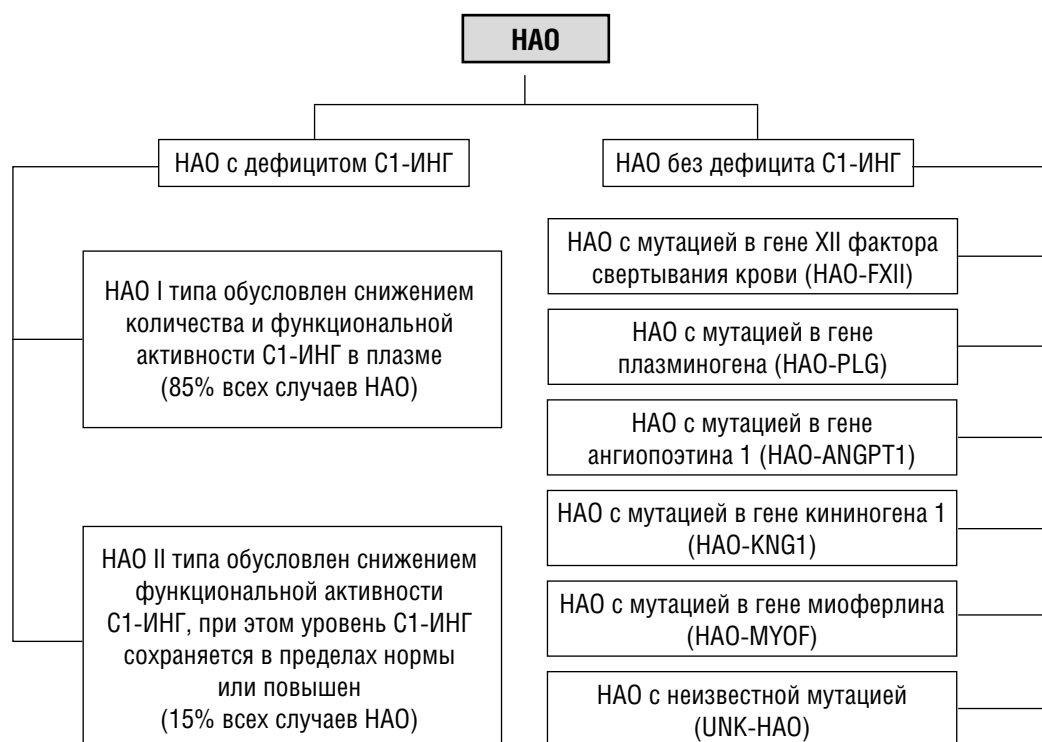


Рис. 1. Современная классификация наследственных ангиоотёков [1, 11].

Fig. 1. Current classification of hereditary angioedema.

Примечание. HAO — наследственные ангиоотёки; C1-ИНГ — C1-ингибитор.

Note. HAO — hereditary angioedema; C1-ИНГ — C1-inhibitor.

предполагают, что, как и для HAO с дефицитом C1-ингибитора (ввиду схожести особенностей течения заболевания и подходов к лечению), ключевым медиатором является брадикинин [19].

Рецидивирующие АО различной локализации, нечувствительные к назначению антигистаминных препаратов и системных глюкокортикостероидов (сГКС), — это основной симптом для всех форм HAO. Особенности течения HAO без дефицита C1-ингибитора, в том числе HAO-PLG, изучены недостаточно, но имеющиеся описания клинических случаев дают основание полагать, что особенности течения существуют не только для группы в целом, но и для отдельных генетических типов в частности [11].

Своевременная постановка диагноза HAO позволяет подобрать пациенту адекватную терапию. Однако даже для хорошо изученной формы HAO с дефицитом C1-ингибитора (HAO I и II типов) задержка в постановке диагноза в разных странах у большого числа пациентов составляет более 10 лет [20–23]. Диагностика HAO-PLG представляет собой ещё более сложную клиническую задачу, что обусловлено не только отсутствием объективных биохимических признаков, но и малым числом описаний особенностей клинического течения и ведения таких пациентов.

Цель — выявление характерных социодемографических и клинических особенностей пациентов с HAO-PLG; оценка эффективности препаратов для купирования АО, препаратов для долгосрочной профилактики у этой группы пациентов; проведение сравнительного анализа по аналогичным параметрам у пациентов с HAO с дефицитом C1-ингибитора (I и II типы).

Материал и методы

Дизайн исследования

Выполнено наблюдательное ретроспективное выборочное одноцентровое исследование, включающее описательный и аналитический выборочный этапы.

Критерии соответствия

В исследование включено 14 пациентов из 10 семей с HAO-PLG. Критериями включения в исследование были наличие выявленной миссенс-мутации с.988A>G (p.Lys330Glu;K330E) в гене *PLG*, а также клинических симптомов HAO (рецидивирующие АО различной локализации и/или абдоминальные атаки) на момент проведения исследования.

Группу сравнения составили 194 пациента с диагнозом HAO с дефицитом C1-ингибитора из 124 неродственных семей. Критериями включения были

установленный диагноз НАО I или II типа в соответствии с критериями WAO/EAACI [2, 24]; наличие клинических симптомов НАО (рецидивирующие АО различной локализации и/или абдоминальные атаки) на момент проведения исследования.

Критерием исключения для обеих групп пациентов являлось отсутствие симптомов НАО (в исследовании не были включены 2 пациента с мутацией в гене плазминогена без клинических проявлений заболевания).

Условия проведения

Исследование проведено на базе ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства» России (далее ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА) и является результатом многолетней совместной работы Института иммунологии, Медико-генетического научного центра и врачей-иммунологов лечебных учреждений разных регионов РФ по диагностике и лечению наследственных и идиопатических АО.

Продолжительность исследования

Сбор и обработка медицинских данных проводилась с октября по декабрь 2020 г.

Описание медицинского вмешательства

Выборка пациентов с НАО-PLG была сформирована из когорты 1319 пациентов из 931 семьи, направленных с подозрением на НАО в Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова из ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА и других лечебных учреждений Москвы, а также других регионов РФ (Санкт-Петербург; Архангельская, Саратовская, Тамбовская, Тульская области; Республика Башкортостан) в период с 2009 по 2020 г. для прохождения молекулярно-генетического тестирования на наличие мутаций во всех экзонах гена *SERPIN1*, а также патогенных вариантов с.988A>G (р.Lys330Glu;K330E) гена *PLG* и с.983C>A (р.Thr328Lys) и с.983C>G (р.Thr328Arg) гена *F12*.

Группа сравнения была сформирована из пациентов с НАО I и II типов, наблюдающихся в клинике ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА.

Медицинского вмешательства не проводилось, так как дизайн исследования предусматривал только ретроспективный сбор данных, в том числе по эффективности лечения.

Основной исход исследования

В ходе ретроспективного исследования были получены важные для практического здравоохранения данные о клинических и социодемографических особенностях НАО-PLG (пол, средний возраст, средний возраст дебюта заболевания, средний возраст постановки диагноза, задержка в постановке диагноза, наличие отягощенного семейного анамнеза, наличие в анамнезе трахеосто-

мии, хирургического вмешательства, смерти родственника вследствие АО). Была охарактеризована клиническая картина заболевания у пациентов данной выборки путём анализа частоты встречаемости клинических симптомов (периферические отёки, абдоминальные атаки, отёки области лица и шеи, отёки языка, отёки гортани, маргинальная эритема); проанализирована частота встречаемости вышеуказанных симптомов в качестве стартового симптома. Оценена эффективность транексамовой кислоты в качестве опции для долгосрочной профилактики АО и икатибанта в качестве опции для купирования АО у пациентов с НАО-PLG. Произведён сравнительный анализ выборок пациентов с НАО-PLG и НАО I и II типов.

Анализ в подгруппах

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, были разделены на две группы. В первую группу было включено 14 пациентов с НАО-PLG из 10 неродственных семей, во вторую (группу сравнения) — 194 пациента из 124 неродственных семей с НАО I и II типов. Сравнительный анализ между двумя группами пациентов проводился по социодемографическим и клиническим параметрам, таким как пол, средний возраст, средний возраст дебюта заболевания, средний возраст постановки диагноза, задержка в постановке диагноза, наличие отягощенного семейного анамнеза, наличие в анамнезе трахеостомии, хирургического вмешательства, смерти родственника вследствие АО, частота встречаемости клинических симптомов (периферические отёки, абдоминальные атаки, отёки области лица и шеи, отёки гортани). Сравнительный анализ частоты встречаемости отёков языка, отёков различной локализации в качестве стартового симптома не был осуществлен в связи с отсутствием данной информации в медицинской документации пациентов из группы сравнения. Эффективность терапии в двух группах не сравнивалась в связи с тем, что на момент проведения исследования имелись данные об эффективности терапии только у небольшого числа пациентов исследуемой группы, в связи с чем сравнительный анализ не являлся репрезентативным.

Методы регистрации исходов

Данные об особенностях клинического проявления заболевания, социодемографических характеристиках и эффективности терапии в исследуемой выборке пациентов были получены путём анализа медицинской документации пациентов и базы данных ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА. В том случае, если данные о пациенте были собраны более чем 2 года назад или были собраны не полностью, врач-исследователь актуализировал информацию в соответствии с разработанной нами анкетой-

опросником (Приложение). Полученные данные структурированы в таблицу MS Excel (США).

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА», протокол № 9 от 17.09.2020.

Статистический анализ

В ходе исследования выполнен описательный и сравнительный статистический анализ данных с помощью программного обеспечения для статистической обработки, включая IBM SPSS Statistics (США), MS Excel (США). Для осуществления дескриптивного статистического анализа использовали такие параметры, как среднее арифметическое и стандартное отклонение выборки. Анализ количественных данных производили с помощью U-критерия Манна–Уитни, анализ качественных данных — с помощью критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Разница считалась статистически значимой при $p < 0,05$.

Поскольку на сегодняшний день НАО-PLG представляет собой орфанное малоизученное заболевание с неизвестной степенью распространённости, невозможно было произвести предварительный расчёт выборки. Расчёт выборки для НАО I/II типов не производился по тем же причинам.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследуемой выборке пациентов с НАО-PLG ($n=14$) женщин было 13 (92,9%), мужчин — 1 (7,1%); средний возраст составил $51,64 \pm 13,55$ (29–71) года. Средний возраст дебюта заболевания для пациентов с НАО-PLG — $25,07 \pm 10,46$ (12–45) года, средний возраст постановки диагноза — $51,14 \pm 14,04$ года, задержка в постановке диагноза — $25,36 \pm 16,80$ года.

Основные результаты исследования

Все пациенты (100%) имели в анамнезе хотя бы один эпизод отёка лица и шеи, у 12 пациентов (85,7%) отмечались отёки языка, у 11 (78,6%) — отёки гортани. В анамнезе 2 (14,3%) пациентов присутствовали исключительно АО области лица, шеи и языка. Абдоминальные атаки присутствовали в анамнезе 4 (28,6%) пациентов, периферические отёки — у 3 (21,4%), маргинальная эритема — только у 1 (7,1%).

Отёк области лица и шеи явился стартовым синдромом для 11/14 (78,6%) описанных пациентов. По одному (7,1%) случаю дебют заболевания был связан с абдоминальной атакой и отёком гортани соответственно. Эпизод наблюдаемых одновременно абдоминальной атаки и периферического отёка был стартовым синдромом также у 1 (7,1%) пациента.

Для всех пациентов из выборки с НАО-PLG характерен отягощённый семейный анамнез (100%),

смерть родственника присутствовала в анамнезе 6 (42,9%) пациентов из 4 (40%) семей. Хирургическому вмешательству вследствие абдоминальной атаки подверглись 2 (14,3%) пациента, 1 (7,1%) была выполнена трахеостомия в связи с неэффективностью терапии при отёке языка.

Мы провели оценку эффективности проводимой терапии в группе НАО-PLG: 6 (42,9%) пациентов из исследуемой когорты не нуждались в приёме препаратов для долгосрочной профилактики ввиду низкой частоты АО (1–6 эпизодов в год); 8 (57,1%) были расценены врачами-исследователями как пациенты, нуждающиеся в долгосрочной профилактике (частота АО более 1 раза в месяц), однако в настоящее время только четверо из них получают терапию — транексамовую кислоту (ТК) в дозировке от 1 до 3 г/сут на протяжении 6–24 мес. Трое (75%) из 4 пациентов указали на снижение частоты АО на фоне терапии, 1 (25%) не отметил подобных изменений. В среднем частота АО у пациентов, принимающих ТК, сократилась на 72,6%: средняя частота атак до приёма ТК составляла 26,5 в год, на фоне приёма ТК — 7,25 в год.

Икатибант для купирования АО использовали 5/14 (35,7%) пациентов, введение препарата проведено в общей сложности при 29 атаках, при этом 4/5 (80%) пациентов отметили уменьшение продолжительности АО (при использовании при 28 атаках из 29), 1 (20%) пациентка сообщила о неэффективности препарата при купировании одной атаки. В среднем длительность атак у пациентов, применявших этот препарат, сократилась на 71,4%. Средняя продолжительность атак без использования икатибанта составила 42 ч, с использованием — 12 ч. Ни один из описанных нами пациентов не применял ингибитор С1-эстеразы или свежемороженную плазму для купирования АО.

Помимо описания группы пациентов с НАО-PLG, мы также провели сравнительный анализ двух групп пациентов — НАО с дефицитом С1-ингибитора ($n=194$) и НАО-PLG (табл. 2, рис. 2).

Как видно из табл. 2, для пациентов с НАО-PLG характерны более поздний дебют заболевания ($p < 0,001$), а также возраст постановки диагноза ($p < 0,001$), что отражается и в статистически значимой разнице возраста обеих популяций больных ($p=0,02$). Несмотря на то, что средняя задержка постановки диагноза для НАО I и II типов составила $17,54 \pm 13,29$, а для НАО-PLG — $25,36 \pm 16,80$ года, разница оказалась статистически незначимой ($p=0,089$). Каждый четвёртый пациент с НАО I и II типов не имел семейного анамнеза, в то время как для пациентов с НАО-PLG семейный анамнез присутствовал во всех случаях ($p=0,023$). В группе НАО-PLG также значительно чаще встречались случаи смерти родственника от АО.

Таблица 2. Сравнительный анализ клинических и социодемографических характеристик пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора и НАО-PLG**Table 2. Comparative analysis of clinical and socio-demographic characteristics of patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency and HAE-PLG**

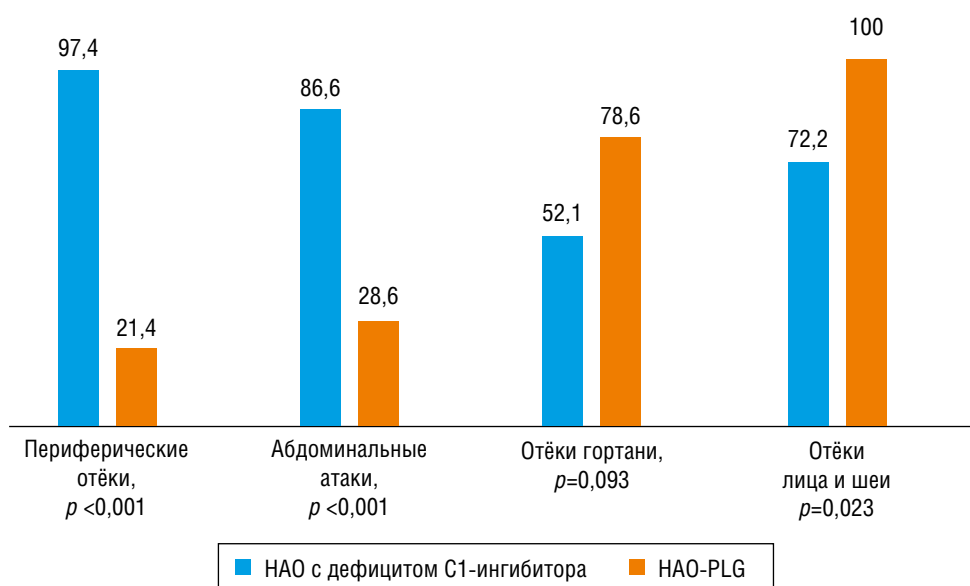
Параметры	НАО с дефицитом С1-ингибитора, n=194	НАО-PLG, n=14	p
Средний возраст, лет	37,03±16,23	51,64±13,55	0,02
Пол женский/мужской (%)	138/56 (71,1/28,9)	13/1 (92,9/7,1)	0,118
Средний возраст дебюта, лет	11,58±8,92	25,07±10,46	<0,001
Средний возраст постановки диагноза, лет	29,20±15,11	51,14±14,04	<0,001
Задержка в постановке диагноза, лет	17,54±13,29	25,36±16,80	0,089
Семейный анамнез, количество пациентов (%)	141 (72,7)	14 (100)	0,023
Хирургическое вмешательство, количество пациентов (%)	39 (20,1)	2 (14,3)	1
Трахеостомия или интубация, количество пациентов (%)	9 (4,6)	1 (7,1)	0,5
Смерть родственника вследствие ангиоотёка, количество пациентов (%)	42 (21,7)	6 (42,9)	0,023

Проведённый сравнительный анализ характерных локализаций АО у пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора и с НАО-PLG (см. рис. 2) продемонстрировал, что периферические АО и абдоминальные атаки значительно чаще встречаются в анамнезе пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора ($p < 0,001$ для обоих показателей). АО лица и шеи более характерны для пациентов с НАО-PLG ($p=0,023$). Несмотря на то, что отёки гортани более характерны для НАО-PLG (см.

рис. 2), данная разница оказалась статистически незначимой ($p=0,093$).

Дополнительные результаты исследования

Двое (14,3%) из 14 пациентов с НАО-PLG на момент постановки диагноза получали базисную гипотензивную терапию препаратами, способными усилить проявления НАО: первая пациентка получала антагонист рецепторов ангиотензина II, вторая — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

**Рис. 2.** Сравнительный анализ локализации ангиоотёков у пациентов с наследственными ангиоотёками с дефицитом С1-ингибитора ($n=194$) и НАО-PLG ($n=14$), %.**Fig. 2.** Comparative analysis of angioedema localization in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency ($n=194$) and HAE-PLG ($n=14$), %.

(иАПФ). На фоне терапии этими препаратами отмечались практически непрерывно рецидивирующие АО различной локализации (периферические АО; АО языка, лица; абдоминальные атаки). После того, как данные препараты были заменены, обе пациентки отметили снижение частоты АО, однако полной ремиссии заболевания достигнуто не было (АО сохранялись до 1 раза в месяц у первой пациентки и до 3 раз в месяц — у второй). Кроме того, ещё одна пациентка отмечала связь появления АО лица после использования иАПФ, используемого для снижения артериального давления «по требованию». Одна из пациенток имела опыт использования эстрогенсодержащего препарата в анамнезе (в составе комбинированного орального контрацептива), на фоне чего не отмечала увеличения частоты и/или тяжести АО.

Нежелательные явления

Нежелательные явления в ходе исследования не регистрировались, так как дизайн исследования предусматривал только ретроспективный анализ данных.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

В результате проведённого исследования мы выявили, что для пациентов с НАО-PLG характерен более поздний возраст дебюта заболевания, чем для пациентов с НАО с дефицитом С1-ингибитора. В клинической картине заболевания у пациентов с НАО-PLG преобладают АО лица и языка. Абдоминальные атаки и периферические отёки менее характерны, чем для пациентов с НАО I и II типов. Транексамовая кислота и икатибант эффективны в лечении пациентов с НАО-PLG.

Обсуждение основного результата исследования

В связи с тем, что в настоящее время данные о редких формах НАО весьма немногочисленны, описание этих групп больных представляет собой большой научный интерес. Мы выявили, что в исследуемой когорте больных с НАО-PLG преобладают пациенты женского пола (в соотношении 13:1), что соответствует данным ранее проведённых исследований данного типа НАО [7, 12, 15, 17]. Такое выраженное превалирование пациенток женского пола, несмотря на аутосомно-доминантный тип наследования, описано также при НАО-FXII и, вероятно, объясняется более низкой пенетрантностью у мужчин, чем у женщин [25]. Для НАО-FXII наличие пенетрантности, зависящей от пола, объясняется характерным триггерным активирующим действием эстрогенов при возникновении отёка [26, 27]. Однако у пациенток с НАО-PLG, в отличие от других типов НАО без дефицита С1-ингибитора, влияние эстрогенов представляется менее очевид-

ным. Одна пациентка из описанной нами когорты на фоне приёма эстрогенсодержащего контрацептива не отмечала увеличения частоты АО. Ни у одной из описанных нами пациенток не была отмечена связь развития АО с пубертатным периодом, беременностью и периодом лактации. Согласно данным зарубежных коллег, эстрогенсодержащие препараты явились триггером для развития АО только у небольшого количества пациенток с НАО-PLG, принимавших их, — у 22,6%. В остальных случаях (77,4% пациенток) приём таких препаратов никак не повлиял на течение заболевания [7]. В то же время у большинства пациенток с НАО с дефицитом С1-ингибитора приём препаратов, содержащих эстроген, значительно ухудшал течение болезни (у 60% пациенток в исследовании К. Bork и соавт. [28], у 67,4% — в исследовании С. Saule и соавт. [29], у 80% — в исследовании L. Bouillet и соавт. [30]). Для большинства пациенток с НАО-FXII препараты, содержащие эстроген, также считаются одним из ключевых триггерных факторов. Так, в исследовании К. Bork и соавт. [31] было показано, что 90,7% пациенток с НАО с мутацией в гене *F12*, принимавших оральные контрацептивы, содержащие эстроген, имели рецидивирующие АО. У 78,6% пациенток, прекративших приём препаратов, АО больше не рецидивировали [31]. Указанное различие является одной из отличительных черт подтипа НАО-PLG, в связи с чем отсутствие АО на фоне приёма оральных контрацептивов, содержащих эстроген, не должно останавливать врача в диагностическом поиске НАО у пациента с рецидивирующими АО. Однако, учитывая малую выборку больных и небольшое количество наблюдений для формирования окончательных выводов, у пациентов с НАО-PLG следует избегать использования эстрогенсодержащих препаратов.

Известно, что иАПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II являются специфическими триггерами для НАО с дефицитом С1-ингибитора и НАО-FXII [2, 25]. На фоне приёма данных групп препаратов возрастает риск развития АО, в том числе жизнеугрожающей локализации. У 3 пациентов исследуемой нами когорты приём препаратов групп иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II также оказывал значительное влияние на течение НАО. Роль указанных препаратов в возникновении АО у пациентов с НАО-PLG ранее была также описана в зарубежной литературе [7, 12, 13, 15–17]. Эти данные должны быть учтены при назначении антигипертензивной терапии пациентам с НАО-PLG, равно как и пациентам с другими формами НАО. Пациенты, имеющие клиническую картину АО на фоне приёма препаратов этих групп, нуждаются в обследовании с целью исключения НАО, в том числе без дефицита С1-ингибитора.

Наиболее характерной локализацией АО в нашей выборке пациентов с НАО-PLG стали область лица и шеи (100% пациентов), язык (85,7%), гортань (78,6%). Несмотря на то, что абдоминальные атаки присутствовали в анамнезе небольшого числа пациентов (28,6%), они могли, как и в случае НАО с дефицитом С1-ингибитора, являться причиной необоснованного хирургического вмешательства у 14,3% больных, что говорит о том, что абдоминальные атаки при НАО-PLG также очень болезненны и клинически могут напоминать «синдром острого живота». Полученные данные о локализации АО сопоставимы с данными зарубежной литературы, которые также показали преобладание отёков лица, языка и гортани над абдоминальными атаками и периферическими отёками в клинической картине НАО-PLG [7, 15]. В исследовании К. Вогк и соавт. [7] 18,33% пациентов имели в анамнезе только отёки языка. Пациентка, описанная D. Vodian и соавт. [18], также страдала исключительно отёками этой локализации. В нашей когорте не было пациентов с изолированными АО языка, однако 14,3% из них имели исключительно АО области лица, шеи и языка.

АО при НАО-PLG, так же как и при НАО с дефицитом С1-ингибитора, могут быть летальными. У 42,9% пациентов в описанной нами когорте анамнез был отягощён смертью родственника вследствие АО; сопоставимые данные были описаны в зарубежных исследованиях [7, 12, 15, 17]. Одной (7,1%) пациентке из исследуемой нами когорты была выполнена трахеостомия вследствие АО языка. Данных о частоте проведения этой манипуляции среди пациентов с НАО-PLG в зарубежной литературе не представлено, однако в исследовании К. Вогк и соавт. [7] были описаны два случая смерти вследствие асфиксии на фоне отёка языка.

Наличие семейного анамнеза было характерно для всех описанных нами пациентов с НАО-PLG. Поскольку для подтипа НАО-PLG нет специфического биохимического признака, то диагноз можно предположить только при наличии отягощённого семейного анамнеза. Изолированные случаи, в свою очередь, могли быть пропущены врачами с большей вероятностью, чем при НАО с дефицитом С1-ингибитора, когда есть дополнительный биохимический критерий [26].

Для наших пациентов с НАО-PLG характерен поздний дебют заболевания — не ранее второй декады жизни, что также согласуется с данными зарубежных коллег [7, 12, 15, 17]. В исследуемой группе отёк области лица наиболее часто (78,6%) выступал в качестве стартового симптома. Учитывая, что данный клинический параметр не оценивался у ранее описанных групп пациентов с НАО-PLG, полученные нами данные имеют большое значение в фенотипической характеристике данного подтипа НАО.

Задержка в постановке диагноза у пациентов с НАО-PLG составила в среднем $25,36 \pm 16,80$ года. Срок задержки в постановке диагноза ранее рассматривался только в одном исследовании, проведённом на когорте больных во Франции, его медиана составила 24,00 года, что согласуется с полученными нами данными [15]. Значительный срок задержки в постановке диагноза у пациентов с НАО-PLG, даже при наличии у них отягощённого семейного анамнеза, во многом объясняется тем, что данный подтип НАО был выделен только в 2018 г., когда была описана причинно-значимая мутация в гене плазминогена.

Терапия НАО основана на трёх основных направлениях — купировании отёков, краткосрочной и долгосрочной профилактике [1, 2]. На сегодняшний день накоплено недостаточно данных о ведении пациентов с НАО-PLG. Проведению больших рандомизированных клинических исследований препятствует малое количество пациентов с НАО-PLG, тем не менее риск возникновения потенциально фатальных АО обуславливает острую необходимость поиска патогенетической терапии с формированием доказательной базы. На сегодняшний день патогенез НАО-PLG до конца неясен, однако считается, что ключевым медиатором (как и для НАО I и II типов) является брадикинин, в связи с чем особый интерес вызывает изучение действия препаратов, доказавших свою эффективность при НАО с дефицитом С1-ингибитора.

В России для купирования АО у пациентов с НАО доступны два специализированных препарата — икатибант и ингибитор С1-эстеразы человека. Икатибант представляет собой синтетический пептид, состоящий из 10 аминокислот и являющийся селективным конкурентным антагонистом рецепторов брадикинина 2-го типа. Препарат производится в виде шприца, готового к использованию, содержащего 3 мл (30 мг) раствора для подкожного введения, что делает самостоятельное применения препарата пациентами легко выполнимым, минимизируя время, затрачиваемое на оказание экстренной помощи. Препарат показал высокую эффективность и безопасность при применении у пациентов с НАО I и II типов не только в масштабных многоцентровых исследованиях, но и в многолетней клинической практике, и рекомендован к применению как в России, так и во всем мире [1, 2].

Пациенты исследуемой группы больных использовали оригинальный препарат икатибант (Фиразир)¹, так как на момент проведения исследо-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фиразир®. Режим доступа: <https://apteka.hk/instrukciya/firazyg.pdf>. Дата обращения: 15.02.2021.

вания дженерики препарата не были зарегистрированы. Препарат был применён для лечения 29 атак у 5 пациентов, в 28 случаях отмечалось сокращение продолжительности АО (1 пациентка не отметила эффекта от терапии для лечения 1 атаки). В зарубежной литературе опубликованы результаты лишь одного ретроспективного наблюдательного исследования, проведённого К. Вогк и соавт. [14], с анализом эффективности терапии у 111 пациентов с НАО-PLG. Применение икатибанта показало эффективность у 11 из 13 пациентов. Уменьшение продолжительности симптомов АО на 88% при введении препарата отмечалось при оценке 201 атаки с введением икатибанта и 149 предшествующих без лечения у 13 больных. Средняя продолжительность отёка без лечения составила $44,7 \pm 28,6$ ч, при использовании препарата — $4,3 \pm 2,6$ ч. Учитывая положительный опыт применения икатибанта у пациентов с НАО-PLG зарубежными коллегами [14], а также выраженный эффект при его использовании у 80% пациентов нашей когорты, назначение препарата в качестве препарата для купирования АО является предпочтительным.

Ни один из описанных нами пациентов не применял ингибитор С1-эстеразы в качестве препарата для купирования отёка, но в зарубежной литературе имеются данные о его эффективности, однако процент эффективности и скорость разрешения отёка оказалась ниже, чем при использовании икатибанта. В исследовании К. Вогк и соавт. [14] ингибитор С1-эстеразы человека показал эффективность у 7 из 12 пациентов. Длительность 74 отёков у 12 пациентов сравнивалась с длительностью 129 отёков этих же пациентов без лечения и оказалась на 44% меньше (средняя продолжительность отёков без лечения — $48,2 \pm 32,5$ ч, при использовании ингибитора С1-эстеразы человека — $31,5 \pm 18,6$ ч) [14]. На сегодняшний день также имеются данные, подтверждающие эффективность икатибанта и ингибитора С1-эстеразы для всей группы пациентов с НАО без дефицита С1-ингибитора [32, 33].

Несмотря на то, что для АО, вызванных брадикинином, нехарактерен эффект от сГКС, пациенты с НАО-PLG иногда отмечают положительный эффект от данного вида терапии. Так, в исследовании К. Вогк и соавт. [14] сГКС показали высокую эффективность у 8 из 35 пациентов при использовании во время 61 атаки из 268, низкую эффективность — у 7 из 36 пациентов во время 82/268 атак, были неэффективны у 26 из 36 пациентов при использовании во время 125/268 атак. Антигистаминные препараты были неэффективны у 5 из 5 пациентов во время 37/37 атак. сГКС и антигистаминные в комбинации показали высокую эффективность у 4 из 23 пациентов во время 13/309 атак, низкую эффективность — у 7 из 23 пациентов во время 150/309 атак, и были неэффективны у 17 из 23 па-

циентов во время 146/309 атак. Свежезамороженная плазма применялась для купирования отёков у двух пациентов и в обоих случаях не повлияла на прогрессирование АО [14]. Эти данные следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики АО.

Среди описанных нами пациентов, получающих в качестве препарата долгосрочной профилактики ТК, 75% отметили снижение частоты АО в среднем на 72,6%. У большинства описанных зарубежными авторами пациентов, принимающих ТК, частота АО также сократилась, у некоторых пациентов течение болезни приобрело бессимптомный характер [7, 14, 17, 34]. В исследовании, проведённом К. Вогк и соавт. [14], также было показано снижение частоты атак у пациентов, получающих ТК (у 3 пациентов частота атак сократилась в среднем на 93,9%). Учитывая полученные нами данные, а также данные зарубежных коллег, ТК эффективна при НАО-PLG, так же как и при других формах НАО без дефицита С1-ингибитора.

В настоящее время мы не имеем собственного опыта использования даназола в качестве долгосрочной профилактики НАО-PLG. Опыт зарубежных коллег пока очень ограничен, но, учитывая имеющиеся данные (у 3 пациентов в исследовании К. Вогк и соавт. [14], получающих даназол, частота атак сократилась в среднем на 83,3%), применение даназола также может быть эффективным. Мы также не имеем собственного опыта назначения прогестинов пациенткам с НАО-PLG. Согласно данным, полученным в исследовании К. Вогк и соавт. [14], в группе пациенток, принимавших прогестины в качестве средства долгосрочной профилактики, частота атак сократилась в среднем на 46%, при этом прогестины были очень эффективны только у тех пациенток (у 2 из 6), которые ранее прекратили приём эстрогенсодержащих препаратов. Частичная эффективность прогестинов наблюдалась у 1 пациентки из 6; у 3/6 пациенток прогестины не влияли на частоту АО [14]. В то же время в ряде исследований была показана высокая эффективность прогестинов у пациенток с НАО-FXII [31], а также в общей группе пациенток с НАО без дефицита С1-ингибитора [35]. На основании представленных данных можно предположить, что прогестины при НАО-PLG не так эффективны, как при НАО-FXII. Однако требуется дальнейшее изучение этого вопроса. Выбор препаратов для краткосрочной профилактики у пациентов с НАО-PLG остаётся затруднительным ввиду отсутствия исследований по данному вопросу.

Несмотря на то, что в целом клиническая картина НАО-PLG и НАО с дефицитом С1-ингибитора очень похожа (основным симптомом являются рецидивирующие АО), при проведении сравнительного анализа этих когорт больных нам удалось

выявить ряд существенных отличий. Во-первых, средний возраст дебюта заболевания значительно выше в когорте пациентов с НАО-PLG. Для НАО с дефицитом С1-ингибитора характерен дебют в 1-й и 2-й, а для НАО-PLG — во 2, 3 и 4-й декадах жизни. Полученные данные свидетельствуют о том, что такие пациенты могут попасть на приём к врачам в любом возрасте, вопреки распространённому заблуждению, что пациентами с наследственными заболеваниями являются в основном дети. Таким образом, важно, чтобы врачи всех специальностей были осведомлены об этой форме НАО, особенно с учётом того, что более возрастные пациенты чаще нуждаются в назначении гипотензивной терапии, а назначение иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II пациентам с НАО может ухудшить течение заболевания и привести к развитию жизнеугрожающих атак. Во-вторых, существуют значительные различия в типичной локализации АО. Для НАО-PLG в клинической картине на первый план выходят АО лица и языка, при этом от периферических АО и абдоминальных атак, которые являются основными симптомами при НАО с дефицитом С1-ингибитора, страдает только небольшое количество пациентов с НАО-PLG. Таким образом, клиническая картина НАО-PLG больше похожа на АО, индуцированные приёмом иАПФ [36]. Выявленные нами особенности локализации отёков при НАО-PLG свидетельствуют о том, что необходимо проводить дифференциальную диагностику с НАО даже пациентам с изолированными отёками области лица и языка.

Сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с НАО-PLG и НАО-FXII в исследовании К. Вогк и соавт. [7] показал, что разные генотипы заболевания, относящиеся к одному типу (НАО без дефицита С1-ингибитора), имеют свои фенотипические особенности. Полученные нами данные также убедительно говорят о том, что каждый тип и подтип НАО, имея характерные клинические черты и особенности фармакологического ответа, требуют индивидуализации подходов к ведению.

Ограничения исследования

Проведённое исследование имело ограничения ввиду малого количества пациентов с НАО-PLG в общей популяции больных, в связи с чем размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. Таким образом, полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

Заключение

С одной стороны, НАО с дефицитом С1-ингибитора и НАО-PLG схожи: в популяции больных обеими формами преобладают женщины; обе формы заболевания имеют аутосомно-доминантный характер наследования; характеризуются рецидивирующими АО, которые способны приводить к летальному исходу; в качестве препарата для купирования АО у пациентов обеих форм эффективно применение икатибанта. С другой стороны, в результате проведённого исследования и изучения результатов предшествующих работ были выявлены существенные отличия НАО-PLG от НАО с дефицитом С1-ингибитора: для НАО-PLG характерен поздний дебют; заболевание, как правило, манифестирует с АО лица; в клинической картине заболевания преобладают отёки лица и языка, и у части пациентов это единственный симптом заболевания; эстрогенсодержащие препараты не всегда являются триггерными факторами в развитии АО. Знание этих особенностей позволит практикующему врачу не пропустить пациента с НАО-PLG на приёме, своевременно установить корректный диагноз и назначить адекватную терапию.

Дополнительная информация

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding source. The study had no sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи, о которых следует сообщить.

Competing interests. The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов. И.А. Манто, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева — концепция и дизайн исследования; И.А. Манто, Д.О. Тимошенко, Л.В. Алешина, Ю.А. Бочерова, Э.Р. Гильванова, Г.А. Каменева, М.А. Платонова, В.А. Федорова — сбор и обработка материала; И.А. Манто, Д.О. Тимошенко — статистическая обработка, написание текста; Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, Е.А. Близнац, А.В. Поляков — редактирование. 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).

Authors' contribution. I.A. Manto, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva — study concept and design; I.A. Manto, D.O. Timoshenko, L.V. Aleshina, Y.A. Bocherova, E.R. Gilvanova, G.A. Kameneva, M.A. Platonova, V.A. Fedorova — data collection and processing;

I.A. Manto, D.O. Timoshenko — statistical analysis, writing the text; E.A. Latysheva, T.V. Latysheva, E.A. Bliznetz, A.V. Polyakov — editing. All authors confirm the compliance of their authorship with the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

ЛИТЕРАТУРА

1. Союз педиатров России и др. Наследственный ангиоотек. Клинические рекомендации (D84.1). Москва, 2020. 46 с.
2. Maurer M., Magerl M., Ansoategui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update // *World Allergy Organ J.* 2018. Vol. 11, N 1. P. 1–20. doi: 10.1186/s40413-017-0180-1
3. Reshef A., Kidon M., Leibovich I. The story of angioedema: from quincke to bradykinin // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016. Vol. 51, N 2. P. 121–139. doi: 10.1007/s12016-016-8553-8
4. 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
5. Bork K., Wulff K., Meinke P., et al. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor // *Clin Immunol Elsevier Inc.* 2011. Vol. 141, N 1. P. 31–35. doi: 10.1016/j.clim.2011.07.002
6. Kiss N., Barabás E., Várnai K., et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema // *Clin Immunol Elsevier Inc.* 2013. Vol. 149, N 1. P. 142–145. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.001
7. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L., et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 73, N 2. P. 442–450. doi: 10.1111/all.13270
8. 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 Elsevier Inc.* 2018. Vol. 141, N 3. P. 1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020
9. 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 Eur J Allergy Clin Immunol.* 2019. Vol. 74, N 12. P. 2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
10. Ariano A., D'Apolito M., Bova M., et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2020. Vol. 75, N 11. P. 2989–2992. doi: 10.1111/all.14454
11. Bork K., Machnig T., Wulff K., et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence // *Orphanet J Rare Dis.* 2020. Vol. 15, N 1. P. 1–14. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x
12. 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 BioMed Central.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 4–7. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x
13. Bork K., Zibat A., Ferrari D.M., et al. Hereditary angioedema in a single family with specific mutations in both plasminogen and SERPING1 genes // *J Ger Soc Dermatology.* 2020. Vol. 18, N 3. P. 215–223. doi: 10.1111/ddg.14036
14. Bork K., Wulff K., Witzke G., et al. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene // *Orphanet J Rare Dis.* 2020. Vol. 15, N 1. P. 1–10. doi: 10.1186/s13023-020-1334-8
15. Belbézier A., Hardy G., Marlu R., et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 3, N 11. P. 2237–2239. doi: 10.1111/all.13543
16. Germenis A.E., Loules G., Zamanakou M., et al. On the pathogenicity of the plasminogen K330E mutation for hereditary angioedema // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 73, N 8. P. 1751–1753. doi: 10.1111/all.13324
17. Yakushiji H., Hashimura C., Fukuoka K., et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018. Vol. 73, N 11. P. 2244–2247. doi: 10.1111/all.13550
18. Bodian D.L., Vilboux T., Hauser N.S. Genotype-first analysis of a generally healthy population cohort supports genetic testing for diagnosis of hereditary angioedema of unknown cause // *Allergy Asthma Clin Immunol BioMed Central.* 2019. Vol. 15, N 1. P. 1–4. doi: 10.1186/s13223-019-0346-1
19. Banday A.Z., Kaur A., Jindal A.K., et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema // *Genes Dis Elsevier Ltd.* 2020. Vol. 7, N 1. P. 75–83. doi: 10.1016/j.gendis.2019.07.002
20. 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
21. Banerji A., Busse P., Christiansen S.C., et al. Current state of hereditary angioedema management: A patient survey // *Allergy Asthma Proc.* 2015. Vol. 36, N 3. P. 213–217. doi: 10.2500/aap.2015.36.3824
22. Lunn M.L., Santos C.B., Craig T.J. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010. Vol. 104, N 3. P. 211–214. doi: 10.1016/j.anai.2009.12.004
23. Riedl M., Gower R.G., Chrvala C.A. Current medical management of hereditary angioedema: Results from a large survey of US physicians // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011. Vol. 106, N 4. P. 316–322. doi: 10.1016/j.anai.2010.12.012
24. Agostini A., Aygorenpursun E., Binkley K., 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. Vol. 114, N 3. P. 51–131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
25. Bork K., Wulff K., Witzke G., et al. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015. Vol. 70, N 8. P. 1004–1012. doi: 10.1111/all.12648
26. Germenis A.E., Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016. Vol. 51, N 2. P. 170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x

27. Zuraw B.L., Christiansen S.C. HAE pathophysiology and underlying mechanisms // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016. Vol. 51, N 2. P. 216–229. doi: 10.1007/s12016-016-8561-8
28. Bork K., Fischer B., Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy // *Am J Med*. 2003. Vol. 114, N 4. P. 294–298. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01526-7
29. Saule C., Boccon-Gibod I., Fain O., et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema // *Clin Exp Allergy*. 2013. Vol. 43, N 4. P. 475–482. doi: 10.1111/cea.12055
30. Bouillet L., Longhurst H., Boccon-Gibod I., et al. Disease expression in women with hereditary angioedema // *Am J Obstet Gynecol*. 2008. Vol. 199, N 5. P. 484.e1–4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.034
31. Bork K., Wulff K., Witzke G., et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII) // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 72, N 2. P. 320–324. doi: 10.1111/all.13076
32. 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 // *Clinical Immunity Inflamm Dis*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 29–36. doi: 10.1002/iid3.137
33. 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 Dermatology*. 2017. Vol. 27, N 2. P. 155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948
34. 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 Elsevier Ltd*. 2018. Vol. 498, N 1. P. 193–198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060
35. Saule C., Boccon-Gibod I., Fain O., et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema // *Clin Exp Allergy*. 2013. Vol. 43, N 4. P. 475–482. doi: 10.1111/cea.12055
36. Depetri F., Tedeschi A., Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment // *Eur J Intern Med Elsevier*. 2019. Vol. 59. P. 8–13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004
6. Kiss N, Barabás E, Várnai K, et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol Elsevier Inc*. 2013;149(1):142–145. doi: 10.1016/j.clim.2013.08.001
7. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(2):442–450. doi: 10.1111/all.13270
8. 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 Elsevier Inc*. 2018;141(3):1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020
9. 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 Eur J Allergy Clin Immunol*. 2019;74(12):2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
10. Ariano A, D'Apolito M, Bova M, et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2020;75(11):2989–2992. doi: 10.1111/all.14454
11. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1–14. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x
12. 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 BioMed Central*. 2019;9(1):4–7. doi: 10.1186/s13601-019-0247-x
13. Bork K, Zibat A, Ferrari DM, et al. Hereditary angioedema in a single family with specific mutations in both plasminogen and SERPING1 genes. *J Ger Soc Dermatology*. 2020;18(3):215–223. doi: 10.1111/ddg.14036
14. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15(1):1–10. doi: 10.1186/s13023-020-1334-8
15. Belbézier A, Hardy G, Marlu R, et al. Plasminogen gene mutation with normal C1 inhibitor hereditary angioedema: Three additional French families. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;3(11):2237–2239. doi: 10.1111/all.13543
16. Germenis AE, Loules G, Zamanakou M, et al. On the pathogenicity of the plasminogen K330E mutation for hereditary angioedema. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(8):1751–1753. doi: 10.1111/all.13324
17. Yakushiji H, Hashimura C, Fukuoka K, et al. A missense mutation of the plasminogen gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in Japan. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018;73(11):2244–2247. doi: 10.1111/all.13550
18. Bodian DL, Vilboux T, Hauser NS. Genotype-first analysis of a generally healthy population cohort supports genetic testing for diagnosis of hereditary angioedema of unknown cause. *Allergy Asthma Clin Immunol BioMed Central*. 2019;15(1):1–4. doi: 10.1186/s13223-019-0346-1
19. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis Elsevier Ltd*. 2020;7(1):75–83. doi: 10.1016/j.gendis.2019.07.002
20. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the

REFERENCES

1. Union of Pediatricians of Russia, et al. Hereditary angioedema. Clinical guidelines (D84. 1). Moscow; 2020. 46 p. (In Russ).
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. *World Allergy Organ J*. 2018;11(1):1–20. doi: 10.1186/s40413-017-0180-1
3. Reshef A, Kidon M, Leibovich I. The story of angioedema: from quincke to bradykinin. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):121–139. doi: 10.1007/s12016-016-8553-8
4. 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
5. Bork K, Wulff K, Meinke P, et al. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal C1-inhibitor. *Clin Immunol Elsevier Inc*. 2011;141(1):31–35. doi: 10.1016/j.clim.2011.07.002

- real-world clinical setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(4):394–398. doi: 10.1016/j.anai.2016.08.014
21. Banerji A, Busse P, Christiansen SC, et al. Current state of hereditary angioedema management: A patient survey. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(3):213–217. doi: 10.2500/aap.2015.36.3824
 22. Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104(3):211–214. doi: 10.1016/j.anai.2009.12.004
 23. Riedl M, Gower RG, Chrvala CA. Current medical management of hereditary angioedema: Results from a large survey of US physicians. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106(4):316–322. doi: 10.1016/j.anai.2010.12.012
 24. Agostini A, Aygorenpursun E, Binkley K, 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):51–131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
 25. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2015;70(8):1004–1012. doi: 10.1111/all.12648
 26. Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x
 27. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216–229. doi: 10.1007/s12016-016-8561-8
 28. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med.* 2003;114(4):294–298. doi: 10.1016/S0002-9343(02)01526-7
 29. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy J.* 2013;43(4):475–482. doi: 10.1111/cea.12055
 30. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(5):484.e1–4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.034
 31. Bork K, Wulff K, Witzke G, et al. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72(2):320–324. doi: 10.1111/all.13076
 32. 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. *Clinical Immunity Inflamm Dis.* 2017;5(1):29–36. doi: 10.1002/iid3.137
 33. 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 (Beriner[®]) in a french cohort. *Eur J Dermatology.* 2017;27(2):155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948
 34. 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 Elsevier Ltd.* 2018;498(1):193–198. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060
 35. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy.* 2013;43(4):475–482. doi: 10.1111/cea.12055
 36. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med Elsevier.* 2019;59:8–13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Манто Ирина Александровна, н.с.;
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе,
д. 24; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;
eLibrary SPIN: 7944-5159,
e-mail: irina.manto@yandex.ru

Соавторы:

Латышева Елена Александровна, д.м.н., в.н.с.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Близнац Елена Александровна, к.м.н., с.н.с.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5339-5566>;
eLibrary SPIN: 8451-3075;
e-mail: bliznetzelena@mail.ru

Тимошенко Дарья Олеговна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;
eLibrary SPIN: 2714-0906;
e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Алешина Любовь Валерьевна, к.м.н.;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3281-7379>;
e-mail: Lubov-sk@mail.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Irina A. Manto, MD, Research Associate;
address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522,
Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;
eLibrary SPIN: 7944-5159,
e-mail: irina.manto@yandex.ru

Co-authors:

Elena A. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Associate; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: ealat@mail.ru

Elena A. Bliznetz, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Associate;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5339-5566>;
eLibrary SPIN: 8451-3075; e-mail: bliznetzelena@mail.ru

Daria O. Timoshenko, MD,
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>;
eLibrary SPIN: 2714-0906;
e-mail: d.o.timoshenko@gmail.com

Liubov V. Aleshina, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3281-7379>;
e-mail: Lubov-sk@mail.ru

Бочерова Юлия Александровна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4182-0008>;
e-mail: dum_spiro.spero@inbox.ru

Гильванова Эльвира Рашитовна, к.м.н.;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0188-8625>;
e-mail: elvira_rer@mail.ru

Каменева Галина Альбертовна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2328-9420>;
e-mail: gaakam@mail.ru

Платонова Мария Анатольевна;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9669-8391>;
e-mail: drmaria65@mail.ru

Фёдорова Валентина Алексеевна;
e-mail: valentina1957efanova@rambler.ru

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>;
eLibrary SPIN: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

Латышева Татьяна Васильевна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

Yulia A. Bocherova, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4182-0008>;
e-mail: dum_spiro.spero@inbox.ru

Elvira R. Gilvanova, MD; Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0188-8625>;
e-mail: elvira_rer@mail.ru

Galina A. Kameneva, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2328-9420>;
e-mail: gaakam@mail.ru

Maria A. Platonova, MD;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9669-8391>;
e-mail: drmaria65@mail.ru

Valentina A. Fedorova, MD;
e-mail: valentina1957efanova@rambler.ru

Aleksander V. Polyakov, Dr. Sci. (Biol.), Professor;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>;
eLibrary SPIN: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

Tatiana V. Latysheva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: tvlat@mail.ru

Приложение / Supplement

Индивидуальная анкета / Individual questionnaire

ФИО _____
Дата рождения и возраст _____
Пол _____
Тип наследственного ангиоотёка (НАО) _____
Случаи смерти в семье от проявлений НАО _____
Трахеостомия в анамнезе _____
Хирургическое вмешательство в анамнезе _____
Возраст появления первых симптомов _____
Возраст постановки диагноза _____
Периферические отёки в анамнезе _____
Абдоминальные атаки в анамнезе _____
Отёки гортани в анамнезе _____
Отёки лица и шеи в анамнезе _____
Отёки языка в анамнезе _____
Маргинальная эритема в анамнезе _____
Опыт приёма препаратов для долгосрочной профилактики _____
Частота атак до приёма долгосрочной профилактики _____
Частота атак на фоне приёма долгосрочной профилактики _____
Опыт использования препаратов для купирования отёков _____
Продолжительность атак без использования препаратов для купирования отёков _____
Продолжительность атак с использованием препаратов для купирования отёков _____
Опыт приёма препаратов из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, эстрогенсодержащих препаратов _____