

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

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

© И.А. Манто<sup>1</sup>, Е.А. Латышева<sup>1,2</sup>, Е.А. Близнач<sup>3</sup>, Д.О. Тимошенко<sup>2</sup>, Л.В. Алешина<sup>4</sup>, Ю.А. Бочерова<sup>5</sup>, Э.Р. Гильванова<sup>6,7,8</sup>, Г.А. Каменева<sup>9</sup>, М.А. Платонова<sup>10</sup>, В.А. Федорова<sup>11</sup>, А.В. Поляков<sup>3</sup>, Т.В. Латышева<sup>1,12</sup>

- <sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация
- <sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- <sup>3</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация
- <sup>4</sup> Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского, Саратов, Российская Федерация
- <sup>5</sup> Тамбовская областная клиническая больница имени В.Д. Бабенко, Тамбов, Российская Федерация
- <sup>6</sup> Башкирский государственный медицинский университет, Уфа, Российская Федерация
- <sup>7</sup> Башкирский государственный университет, Уфа, Российская Федерация
- <sup>8</sup> Городская больница № 2, Стерлитамак, Российская Федерация
- <sup>9</sup> Архангельская областная клиническая больница, Архангельск, Российская Федерация
- <sup>10</sup> ООО «Лаборатория МедЛаб», Санкт-Петербург, Российская Федерация
- <sup>11</sup> Тульская областная клиническая больница, Тула, Российская Федерация
- <sup>12</sup> 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 (p.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. Manto<sup>1</sup>, E.A. Latysheva<sup>1,2</sup>, E.A. Bliznetz<sup>3</sup>, D.O. Timoshenko<sup>2</sup>, L.V. Aleshina<sup>4</sup>, Yu.A. Bocherova<sup>5</sup>, E.R. Gilvanova<sup>6,7,8</sup>, G.A. Kameneva<sup>9</sup>, M.A. Platonova<sup>10</sup>, V.A. Fedorova<sup>11</sup>, A.V. Polyakov<sup>3</sup>, T.V. Latysheva<sup>1,12</sup>

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

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

<sup>5</sup> Tambov Regional Clinical Hospital named after V.D. Babenko, Tambov, Russian Federation

<sup>6</sup> Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

<sup>7</sup> Bashkiria State University, Ufa, Russian Federation

<sup>8</sup> State Medical Institution of the Republic of Bashkortostan City Hospital 2, Sterlitamak, Russian Federation

<sup>9</sup> Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russian Federation

<sup>10</sup> Laboratory MedLab, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>11</sup> Tula Regional Clinical Hospital, Tula, Russian Federation

<sup>12</sup> 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).

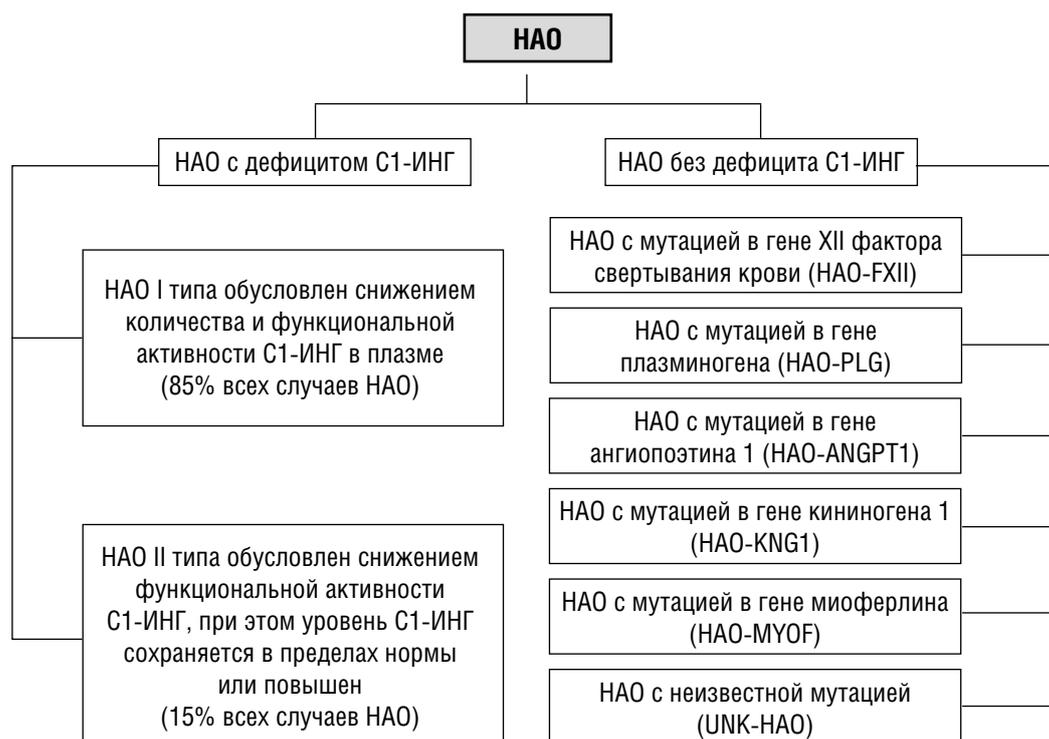
Одним из наиболее частых генетических типов НАО без дефицита С1-ингибитора является НАО-PLG, открытый в 2018 г. К развитию НАО-PLG приводит миссенс-мутация с.988A>G в гене *PLG*, в результате которой происходит аминокислотная замена в структуре белка плазминогена [7]. Наследование НАО-PLG, как и других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

Note. HAO — hereditary angioedema; С1-ИНГ — С1-inhibitor.

предполагают, что, как и для HAO с дефицитом С1-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 С1-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 С1-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 С1-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 С1-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 (p.Lys330Glu;K330E) гена *PLG* и с.983C>A (p.Thr328Lys) и с.983C>G (p.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 ( $\chi^2$ ). 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**

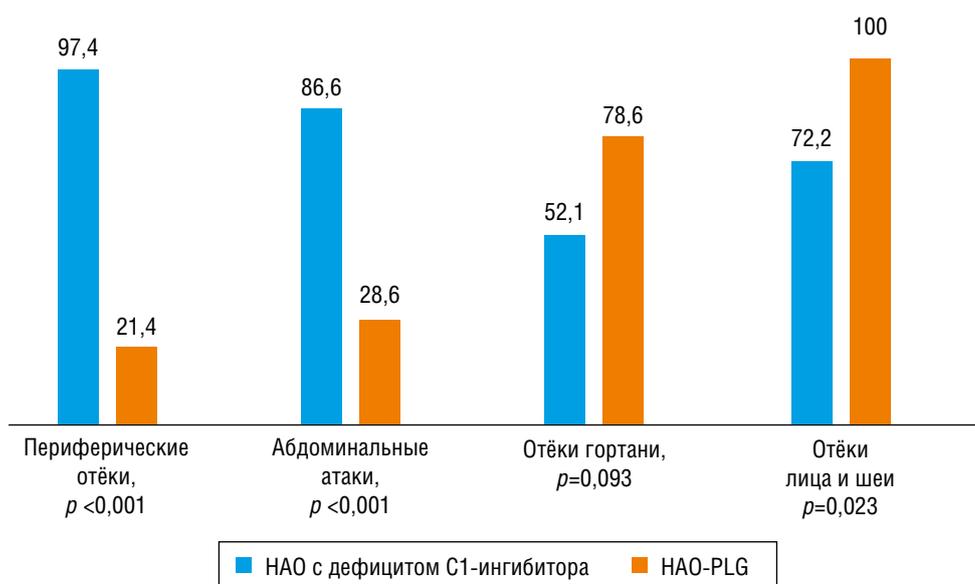
Параметры	НАО с дефицитом С1-ингибитора, n=194	НАО-PLG, n=14	p
Средний возраст, лет	37,03±16,23	51,64±13,55	0,02
Пол женский/мужской (%)	138/56 (71,1/28,9)	13/1 (92,9/7,1)	0,118
Средний возраст дебюта, лет	11,58±8,92	25,07±10,46	<0,001
Средний возраст постановки диагноза, лет	29,20±15,11	51,14±14,04	<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 икатибан 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)<sup>1</sup>, так как на момент проведения исследо-

<sup>1</sup> 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. Свежзамороженная 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 angiopoietin-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<sup>®</sup>) 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 \_\_\_\_\_