

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1556>

# Семейные случаи наследственного ангионевротического отёка, обусловленные дефицитом С1-ингибитора системы комплемента

Е.Ф. Ковзель<sup>1</sup>, Т.Т. Нурпеисов<sup>2</sup>, Б. Гани<sup>1</sup>, С.А. Володченко<sup>1</sup>, Ж.Ж. Жаманбаева<sup>1</sup>,  
А.Б. Сыздыкова<sup>1</sup>, А.Ж. Батырбаева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Корпоративный фонд «University Medical Center», Программа клинической подготовки аллерголога-иммунолога, Астана, Республика Казахстан

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, Алматы, Республика Казахстан

## АННОТАЦИЯ

На примере семейного клинического случая пациентов, проживающих в городе Талдыкорган Алматинской области (Республика Казахстан), с генетически подтверждённым наследственным ангионевротическим отёком, раскрыта тема первичного иммунодефицита, развивающегося вследствие генетически опосредованного количественного дефицита или снижения активности ингибитора С1 компонента комплемента.

У пациентов оценены данные анамнеза, клинических и лабораторно-инструментальных показателей. Кроме оценки объективного статуса и общеклинических лабораторных исследований всем пациентам проведены исследования по определению количественного содержания С4 компонента и ингибитора С1 компонента комплемента, а также на наличие мутации в гене *SERPING1*.

Отмеченный по результатам исследований полиморфизм клинико-анамнестических данных не позволил своевременно установить специфические синдромы и определиться с клиническим диагнозом, что в свою очередь обусловило позднее назначение специфического базисного лечения, профилактических мероприятий и превентивного вмешательства, связанного с травмирующими жизненными и медицинскими ситуациями, приводящими к угрожающим жизни состояниям.

Основными клиническими проявлениями наследственного ангионевротического отёка выступают рецидивирующие плотные отёки, сохраняющиеся от 2 до 5 дней. Наиболее вовлекаемыми органами человека являются кожа, верхние дыхательные пути и желудочно-кишечный тракт. Клинические проявления у пациентов значительно варьируют: от отсутствия характерной симптоматики до жизнеугрожающих отёков, приводящих к человеческим потерям.

**Ключевые слова:** система комплемента; ангионевротический отёк; С1-ингибитор; иммунодиагностика; клинический случай.

## Как цитировать

Ковзель Е.Ф., Нурпеисов Т.Т., Гани Б., Володченко С.А., Жаманбаева Ж.Ж., Сыздыкова А.Б., Батырбаева А.Ж. Семейные случаи наследственного ангионевротического отёка, обусловленные дефицитом С1-ингибитора системы комплемента // *Российский аллергологический журнал*. 2023. Т. 20, № 1. С. 104–111. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1556>

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1556>

## Familial case of hereditary angioneurotic angioedema, caused by deficiency in the C1 inhibitor complement system

Elena F. Kovzel<sup>1</sup>, Tair T. Nurpeisov<sup>2</sup>, Bayan Gani<sup>1</sup>, Svetlana A. Volodchenko<sup>1</sup>, Zhanagul Zh. Zhamanbaeva<sup>1</sup>, Asiya B. Syzdykova<sup>1</sup>, Aray Zh. Batyrbayeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Corporate Fund «University Medical Center», Program of Clinical Allergology Immunology, Astana, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> Scientific research Institute of Cardiology and Internal diseases, Almaty, Republic of Kazakhstan

### ABSTRACT

This study revealed primary immunodeficiency developing as a result of a genetically mediated quantitative deficiency or a decrease in the activity of the C1 component complement inhibitor in a family clinical case of patients with genetically confirmed hereditary angioedema, who were living in Taldykorgan, Almaty, Republic of Kazakhstan.

Anamnesis data and clinical and laboratory-instrumental indicators were evaluated. In addition to assessing the objective status and general clinical laboratory studies, all patients underwent studies to determine the quantitative content of C4 and C1 inhibitor of the complement component and the presence of a mutation in the *SERPING1* gene.

The polymorphism of clinical and anamnestic data did not allow timely identification of specific syndromes and determination of a clinical diagnosis. As a result, specific basic treatment, preventive measures, and preventive intervention associated with traumatic life and medical situations were given late, leading to life-threatening conditions.

The main clinical manifestations of hereditary angioedema are recurrent dense edema, lasting 2–5 days. The skin, upper respiratory tract, and gastrointestinal tract are the organs most involved. Clinical manifestations in patients vary dramatically, from the absence of characteristic symptoms to life-threatening edema, leading to death.

**Keywords:** complement system; angioedema; C1 inhibitor; immunodiagnostics; case report.

### To cite this article

Kovzel EF, Nurpeisov TT, Gani B, Volodchenko SA, Zhamanbaeva ZhZh, Syzdykova AB, Batyrbayeva AZh. Familial case of hereditary angioneurotic angioedema, caused by deficiency in the C1 inhibitor complement system. *Russian Journal of Allergy*. 2023;20(1):104–111. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1556>

## АКТУАЛЬНОСТЬ

Наследственный ангионевротический отёк (НАО) — первичный иммунодефицит, развивающийся в результате генетически опосредованного количественного дефицита ингибитора C1 (C1-inhibitor, C1INH) компонента комплемента или снижения его активности [1].

Частота встречаемости данного заболевания — 1:10 000–50 000 населения. Дефект имеет аутосомно-доминантный тип наследования и локализуется на 11-й хромосоме в регионе 11q11–13.1 [2]. Ожидаемое количество пациентов с НАО в Республике Казахстан составляет 350 человек. В настоящее время в республиканском регистре 58 пациентов.

Представляем семейный клинический случай пациентов с НАО, выявленных в Республике Казахстан.

## ОПИСАНИЕ СЕМЕЙНОГО КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

### О пациентах

**Пациентка В. (42 года)** родилась в 1981 году в городе Талдыкорган. Она является матерью пятерых детей, из которых сын (Пациент Н. 2004 года рождения) и две дочери (Пациентка М. 2012 года рождения и Пациентка Т. 2020 года рождения) имеют мутацию в гене *SERPING1* (serpin family G member 1). Данная мутация наиболее часто встречается в популяции (86,8% семей НАО) и имеет выраженную мутагенную способность [3, 4]. Однако клинические проявления заболевания наблюдались не у всех пациентов. Наиболее выраженные проявления НАО были у матери (Пациентка В.), в меньшей степени — у сына (Пациент Н.) и средней дочери (Пациентка М.).

Пациентка В. имеет отягощённый наследственный анамнез по отцовской линии — наличие внезапных смертей у отца, деда и дяди. Схожие симптомы НАО наблюдаются у её тётки, которая проживает в Узбекистане (рис. 1).

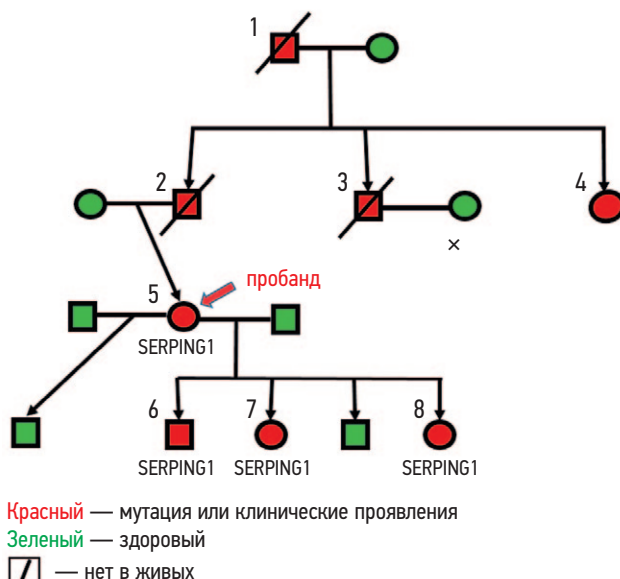
Пациентка В. отмечает периодические отёки верхних и нижних конечностей, переходящие на ягодичную область и область половых органов, тошноту и вздутие живота, сопровождающиеся сильными болевыми ощущениями, которые не купируются приёмом системных глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов. Отёки самостоятельно проходят в течение 4–5 дней (рис. 2).

**Пациент Н.** (сын Пациентки В., 18 лет) предъявляет жалобы на периодические отёки на теле, которые не купируются приёмом глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов.

**Пациентка М.** (дочь Пациентки В., 11 лет) — жалобы на боли в животе и отёки на ногах.

**Пациентка Т.** (дочь Пациентки В., 2 года) жалоб не имеет.

**Пациент Н.К.** (сын пациентки В., 8 лет) жалоб не имеет.



**Рис. 1.** Генеалогическое дерево для трёх поколений.

**Примечание.** 1 — дедушка Пациентки В.; 2 — отец Пациентки В.; 3 — дядя Пациентки В.; 4 — тётка Пациентки В. (Узбекистан); 5 — Пациентка В. (пробанд); 6 — Пациент Н.; 7 — Пациентка М.; 8 — Пациентка Т.

**Fig. 1.** Genealogical tree in 3 generations.

**Note:** 1 — Patients V. grandfather; 2 — Patients V. father; 3 — Patients V. uncle; 4 — Patients V. aunt (Uzbekistan); 5 — Patient V.; 6 — Patient N.; 7 — Patient M.; 8 — Patient T.



**Рис. 2.** Пациентка В.: плотный отёк параорбитальной части левого глаза и верхней губы.

**Fig. 2.** Patient V.: dense swelling of the paraorbital part of the left eye and upper lip.

## Анамнез заболевания

**Пациентка В.** Дебют заболевания у Пациентки В. состоялся в возрасте 20 лет, в I триместре первой беременности. Поводом для обращения 20-летней женщины стали беспричинные, периодически рецидивирующие отёки верхних и нижних конечностей, которые не купировались глюкокортикоидами и антигистаминными препаратами. Отёки самостоятельно исчезали через 3–4 дня. После рождения первого ребёнка (мальчик) отёки стали беспокоить 1 раз в 2–3 месяца: вначале они затрагивали верхние и нижние конечности, в последующем стали переходить на ягодичную область и в область половых органов, желудочно-кишечный тракт. Приступы сопровождались сильным болевым синдромом, запором и вздутием живота, которые не купировались введением глюкокортикоидов и антигистаминных препаратов. Неоднократно вызывала бригады скорой медицинской помощи. Каждая беременность проходила с отёками, в динамике симптомы усиливались при каждой последующей беременности.

У пациентки пятеро детей, из них трое мальчиков и две девочки. В 2019 году ей сделана операция по удалению миомы матки, при этом частота и интенсивность эпизодов отёков после операции, со слов пациентки, не изменились.

В 2020 году забеременела пятым ребёнком, симптомы заболевания усилились. В связи с имеющимся послеоперационным рубцом на матке было решено сделать кесарево сечение. В течение последних трёх лет пациентка отмечает учащение эпизодов отёков до 5–8 раз в месяц.

Отёки провоцируются незначительной травмой, стрессовыми ситуациями, беременностью или простудными заболеваниями. Со слов пациентки, перед предстоящим отёком она ощущает предвестники в виде ломоты костей. В месте отёка при надавливании появляются болевые ощущения, при локализации отёка в области колена — боли в суставах (артралгия).

При отёках пациентка принимает преднизолон в дозе 5 мг каждые 4 ч в течение 3–4 суток, положительного эффекта не отмечает. На учёте у других специалистов не состоит (табл. 1).

**Пациент Н.** Первый эпизод заболевания у сына (Пациент Н.) отмечен в 5-летнем возрасте в виде отёков нижних конечностей. С 14 лет эпизоды отёков участились (см. табл. 1).

**Пациентка М.** Первый эпизод заболевания у дочери (Пациентка М.) начался с умеренных отёков на лице после физической нагрузки. Через неделю состояние ребёнка ухудшилось: появились тошнота и рвота, сопровождаемые сильными болями в животе и отёками нижних конечностей [3]. При госпитализации в стационар Пациентке М. была оказана первая медицинская помощь препаратом свежезамороженной плазмы, так как уже было известно о генетически установленной патологии НАО. Помимо основного диагноза, у девочки выявлена сопутствующая патология в виде острого гломерулонефрита. Зарегистрированы повышение систолического артериального давления до 220–200 мм рт.ст., протеинурия, гематурия. Ультразвуковое исследование брюшной полости обнаружило наличие свободной жидкости до 200 мл.

**Таблица 1.** Клинические проявления

**Table 1.** Clinical aspects

Имя пациента	Участок тела	Пациенты, n=3 (м/ж)	Пол, муж./жен.	Возраст первой манифестации, лет	Триггеры
Пациент Н.	Губы	2 (1/1)	Муж.	14	НИ
Пациентка В.			Жен.	30	После операции
Пациент Н.	Лицо	2 (1/1)	Муж.	14	НИ
Пациентка В.			Жен.	30	После операции
Пациентка В.	Гортань	1 (0/1)	Жен.	30	Стресс
Пациент Н.	Конечности	2 (1/1)	Муж.	5	НИ
Пациентка В.			Жен.	20	Беременность
Пациентка В.	Живот	2 (0/2)	Жен.	20	Беременность
Пациентка М.			Жен.	11	Физическая нагрузка
Пациентка В.	Паховая область	2 (0/2)	Жен.	20	После беременности
Пациентка М.			Жен.	11	Физическая нагрузка

**Примечание.** Муж/Жен — мужчина/женщина; НИ — нет информации.

**Note:** Муж/Жен — male/female; НИ — no information.

## Анамнез жизни

**Пациентка В.** росла и развивалась в соответствии с возрастом. Жилищные условия неудовлетворительные. Получение травм отрицает. Перенесла две операции: в 2019 году — удаление миомы матки, в 2020 году — кесарево сечение. Вредных привычек не имеет. Гепатиты и детские инфекционные заболевания отрицает. Все прививки получала вовремя. Аллергологический анамнез не отягощён. Гинекологический анамнез: начало менструации с 15-летнего возраста, пять беременностей, пять родов. Эпидемиологический анамнез не отягощён. Наследственность по мужской линии отягощена: со слов пациентки, дедушка, отец и дядя скончались вследствие асфиксии. Аналогические симптомы имеются у сестры отца.

**Пациент Н.** рос и развивался в соответствии с возрастом. Жилищные условия неудовлетворительные. Получение травм и операции отрицает. Вредных привычек не имеет. Гепатиты и детские инфекционные заболевания отрицает. Все прививки получены в срок. Аллергологический анамнез не отягощён. Наследственность со стороны матери отягощена: по мужской линии прадедушка, дедушка и брат деда скончались вследствие асфиксии. У сестры деда имеются аналогичные симптомы, что соответствует данным литературы [5, 6].

**Пациентка М.** росла и развивалась соответственно возрасту. Жилищные условия неудовлетворительные. Получение травм и операции отрицает. Вредных привычек не имеет. Гепатиты и детские инфекционные заболевания отрицает. Все прививки получены в срок. Аллергологический анамнез не отягощён. Наследственность со стороны матери отягощена: по мужской линии прадедушка, дедушка и брат деда скончались вследствие асфиксии. У сестры деда имеются аналогичные симптомы.

## Результаты лабораторного и инструментального исследования

**Пациентка В.** Антитела к C1INH эстеразы <7 мг/дл (норма 21–38) от 23.09.2021; C1INH эстеразы 0,22 ед/мл

(норма 0,7–1,3) от 25.11.2021; C4 компонент системы комплемента 0,33 ед/л (норма 0,15–0,57) от 25.11.2021. Молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене C1INH (*SERPING1*) методом прямого автоматического секвенирования всех экзонов гена (1–8) и области экзон-интронных соединений: обнаружен ранее неизвестный вариант с неопределённым клиническим значением (VUS) с.1109 T>A (p.(met3701.ys)) в гетерозиготном состоянии. HAE 1306.1. Мутация с.{1109 T>A };{=} (табл. 2).

После установления диагноза НАО 1-го типа принято решение провести генетический анализ четырёх детей Пациентки В.

Старший сын от исследования отказался, так как не имеет схожей симптоматики с братьями и сестрами.

**Пациент Н.** C1INH эстеразы 0,33 ед/мл (норма 0,7–1,3); C4 компонент системы комплемента <0,029 г/л (норма 0,15–0,53). Молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене C1INH (*SERPING1*) методом прямого автоматического секвенирования всех экзонов гена (1–8) и области экзон-интронных соединений: обнаружен ранее неизвестный вариант с неопределённым клиническим значением (VUS) с.1109 T>A (p.(met3701.ys)) в гетерозиготном состоянии. HAE 1306.1. Мутация с.{1109 T>A };{=} (см. табл. 2).

**Пациентка М.** C1INH эстеразы 0,28 ед/мл (норма 0,7–1,3) от 25.11.2021; C4 компонент системы комплемента 0,03 г/л (норма 0,13–0,46) от 25.11.2021. Молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене C1INH (*SERPING1*) методом прямого автоматического секвенирования всех экзонов гена (1–8) и области экзон-интронных соединений: обнаружен ранее неизвестный вариант с неопределённым клиническим значением (VUS) с.1109 T>A (p.(met3701.ys)) в гетерозиготном состоянии. HAE 1306.1. Мутация с.{1109 T>A };{=} (см. табл. 2).

**Пациентка Т.** C1INH эстеразы 0,17 ед/мл (норма 0,7–1,3) от 11.04.2022; C4 компонент системы комплемента 0,03 г/л (норма 0,13–0,46) от 15.04.2022. Молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене C1INH (*SERPING1*) методом прямого автоматического секвенирования всех

**Таблица 2.** Генетика

**Table 2.** Genetics

Имя пациента	Ген	Экзон	Вариант	Эффект
Пациентка В., 41 год	*C1INH ( <i>SERPING1</i> )	Экзон (1–8)	(VUS)с.1109T>A (гет.)	p.Met370Lys
Первый сын, 21 год		Исследование не проводилось		
Пациент Н., 17 лет	*C1INH ( <i>SERPING1</i> )	Экзон (1–8)	(VUS)с.1109T>A (гет.)	p.Met370Lys
Пациентка М., 11 лет	*C1INH ( <i>SERPING1</i> )	Экзон (1–8)	(VUS)с.1109T>A (гет.)	p.Met370Lys
Пациент Н.К., 7 лет		Мутации в гене не обнаружены		
Пациентка Т., 2 года	*C1INH ( <i>SERPING1</i> )	Экзон (1–8)	(VUS)с.1109T>A (гет.)	p.Met370Lys

**Примечание.** \* Нумерация экзонов и положение вариантов соответствуют гену *SERPING1*; (гет.) — гетерозиготный вариант.

**Note:** \* The numbering of exons and the position of variants correspond to the *SERPING1* gene; (geth.) — a heterozygous variant.

экзонов гена (1–8) и области экзон-интронных соединений: обнаружен ранее неизвестный вариант с неопределённым клиническим значением (VUS) с.1109 T>A (p.(met3701.y)) в гетерозиготном состоянии. HAE 1306.1. Мутация с.{1109 T>A };{=} (см. табл. 2).

**Пациент Н.К. (8 лет).** С11NH эстеразы 0,93 ед/мл (норма 0,7–1,3) от 11.04.2022; С4 компонент системы комплемента 0,13 г/л (норма 0,13–0,46) от 15.04.2022. Молекулярно-генетическое исследование на мутацию в гене С11NH (*SERPING1*) методом прямого автоматического секвенирования всех экзонов гена (1–8) и области экзон-интронных соединений: генетические данные на патогенные и вероятно патогенные мутации гена *SERPING1* не обнаружены (см. табл. 2).

### Клинический диагноз

Пациентке В., Пациенту Н. и Пациентке М. выставлен диагноз: «Первичный иммунодефицит. Дефект системы комплемента. Наследственный ангионевротический отёк I типа».

### Исход и результаты последующего наблюдения

Определение окончательного диагноза с последующим назначением заместительной терапии С1-ингибитором значительно улучшило состояние Пациентки В. В настоящее время женщина получает базисную терапию препаратом человеческого ингибитора С1 эстеразы по 500 МЕ внутривенно 1 раз в 5 дней согласно протоколу лечения НАО в Республике Казахстан. На данный момент наблюдается значительное уменьшение эпизодов отёков, отмечается улучшение качества жизни.

Согласно результатам ряда клинических исследований, концентрат человеческого С11NH показал свою высокую эффективность как при лечении острых приступов, так и в долговременной профилактике, что соответствует литературным данным [6–8].

Принято решение провести дополнительные исследования всех ближайших родственников Пациентки В. Все члены семьи с клиническими проявлениями НАО поставлены на диспансерный учёт для обеспечения заместительной терапией С11NH эстеразы. Пациентам с наличием мутации, но без проявления симптоматики, даны рекомендации по использованию профилактических мер данного заболевания.

### Прогноз

Пожизненное проведение заместительной терапии С11NH эстеразы, своевременное купирование обострений и соблюдение всех правил профилактики предполагает благоприятный прогноз для Пациентки В. и её детей. При отсутствии заместительной терапии риск внезапной смерти от асфиксии снижает прогноз заболевания, что соответствует литературным данным [9].

## ОБСУЖДЕНИЕ

НАО является врождённым дефектом иммунной системы с отсутствием выработки С1-ингибитора компонента комплемента или его функциональной активности, проявляется остро возникающими транзиторными отёками на коже или слизистых оболочках и склонен к рецидивированию. Патогенетическую роль в развитии НАО играют брадикинин и простагландин, приводящие к обратимому увеличению проницаемости эндотелия сосудов. Обычно отёки сохраняются от нескольких часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно без дополнительной терапии [3].

Данное заболевание возникает из-за мутаций в одном из двух аллелей гена С1-ингибитора *SERPING1*. Описано несколько гомозиготных мутаций, в основном у пациентов с кровнородственными родителями. Структурные anomalies в гене *SERPING1* у больных НАО с дефицитом С1-ингибитора гетерогенны, с преобладанием мутаций *de novo* (около 25% случаев) [4, 5, 7].

У всех пациентов исследуемой семьи была выявлена ранее не описанная мутация гена (VUS) с.1109 T>A (p.(met3701.y)) в гетерозиготном состоянии, которая трактовалась как «неуточнённого клинического значения», однако у членов семьи наблюдались разные клинические проявления — от отсутствия до тяжёлых симптомов, что, возможно, связано с разным уровнем пенетрантности гена, уровнем эстрогенов и другими генетическими, эндогенными и экзогенными факторами.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, НАО — редкое, малознакомое медицинскому сообществу, угрожающее жизни пациентов заболевание. Наш клинический случай показал разнообразие клинических проявлений НАО.

Раннее проведение генетического анализа всех членов семьи выявленного пациента с НАО I типа имеет исключительную прогностическую пользу для пациентов. Это даёт возможность не только правильно установить диагноз, но и своевременно начать патогенетическую терапию, исключить риск смерти от асфиксии и значительно улучшить качество жизни пациентов.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли

и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Е.Ф. Ковзель, Т.Т. Нурпеисов — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание и редактирование текста статьи; С.А. Володченко, Ж.Ж. Жаманбаева, А.Б. Сыздыкова, А.Ж. Батырбаева, Б. Гани — сбор и анализ анамнестических данных по клиническому случаю, оформление статьи и перевод аннотации.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменное согласие пациентов и их законных представителей на публикацию медицинских данных и фотографий в Российском аллергологическом журнале.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This article was not supported by any external sources of funding.

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

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. E.F. Kovzel, T.T. Nurpeisov — literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing the text of the article; S.A. Volodchenko, Zh.Zh. Zhamanbaeva, A.B. Syzdykova, A.Zh. Batyrbayeva, B. Gani — collection and analysis of anamnestic data on this clinical case, design and translation the abstract.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript in Russian journal of allergy.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белевцев М.В., Шарапова С.О., Углова А.П. Первичные иммунодефициты. 2-е изд. Минск: Витпостер, 2016. 58 с.
2. Bork K., Zibat A., Ferrari D.M., et al. Hereditäres angioödem in einer familie mit spezifischen mutationen sowohl im plasminogen- als auch im SERPING1-Gen // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020. Vol. 18, N 3. P. 215–224. (In German). doi: 10.1111/ddg.14036\_g
3. Xu Y.Y., Gu J.Q., Zhi Y.X. Hereditary angioedema caused by a premature stop codon mutation in the SERPING1 gene // *Clin Transl Allergy.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 53. doi: 10.1186/s13601-020-00360-9
4. Blanch A., Roche O., Urrutia I., et al. First case of homozygous C1 inhibitor deficiency // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 118, N 6. P. 1330–1335. doi: 10.1016/j.jaci.2006.07.035
5. Bork K., Staubach P., Eckardt A.J., Hardt J. Symptoms, course, and complications of abdominal attacks in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *Am J Gastroenterol.* 2006. Vol. 101, N 3. P. 619–627. doi: 10.1111/j.1572-0241.2006.00492.x
6. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema--The 2017 revision and update // *Allergy.* 2018. Vol. 73, N 8. P. 1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
7. Maurer M., Magerl M., Betschel S., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema--The 2021 revision and update // *World Allergy Organ J.* 2022. Vol. 15, N 3. P. 100627. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100627
8. Bork K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: Update of treatment // *Allergol Select.* 2018. Vol. 2, N 1. P. 121–131. doi: 10.5414/ALX1561E
9. Can P.K., Rmentepe E.N., Etikan P., et al. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema // *World Allergy Organ J.* 2021. Vol. 14, N 7. P. 100554. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100554
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema--The 2017 revision and update. *Allergy.* 2018;73(8):1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
7. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema--The 2021 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2022;15(3):100627. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100627
8. Bork K. Acquired and hereditary forms of recurrent angioedema: Update of treatment. *Allergol Select.* 2018;2(1):121–131. doi: 10.5414/ALX1561E
9. Can PK, Rmentepe EN, Etikan P, et al. Assessment of disease activity and quality of life in patients with recurrent bradykinin-mediated versus mast cell-mediated angioedema. *World Allergy Organ J.* 2021;14(7):100554. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100554

## REFERENCES

## ОБ АВТОРАХ

\* **Ковзель Елена Федоровна**, д.м.н., профессор;  
адрес: Республика Казахстан, 010017, Астана, ул. Сыганак, д. 2;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2383-0264>;  
eLibrary SPIN: 9274-1640; e-mail: Elena.Kovzel@umc.org.kz

**Нурпеисов Таир Темырланович**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9590-8905>;  
eLibrary SPIN: 2611-7279; e-mail: dr.tt@mail.ru

**Гани Баян**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0897-6353>;  
e-mail: gani.bayan96@gmail.com

**Володченко Светлана Александровна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7577-5172>;  
eLibrary SPIN: 2653-3388; e-mail: svetlanasv888@mail.ru

**Жаманбаева Жанагуль Жанатовна**;  
eLibrary SPIN: 9530-3672; e-mail: alem2005@mail.ru

**Сыздыкова Асия Боранбековна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4682-7412>;  
e-mail: asiya-15@mail.ru

**Батырбаева Арай Жанатовна**;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9987-4741>;  
eLibrary SPIN: 6455-2943; e-mail: aikoshny@mail.ru

## AUTHORS' INFO

\* **Elena F. Kovzel**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 2 Syganak street, 010017 Astana, Kazakhstan;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2383-0264>;  
eLibrary SPIN: 9274-1640; e-mail: Elena.Kovzel@umc.org.kz

**Tair T. Nurpeisov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9590-8905>;  
eLibrary SPIN: 2611-7279; e-mail: dr.tt@mail.ru

**Gani Bayan**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0897-6353>;  
e-mail: gani.bayan96@gmail.com

**Svetlana A. Volodchenko**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7577-5172>;  
eLibrary SPIN: 2653-3388; e-mail: svetlanasv888@mail.ru

**Zhanagul Zh. Zhamanbaeva**, MD;  
eLibrary SPIN: 9530-3672; e-mail: alem2005@mail.ru

**Asiya B. Syzdykova**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4682-7412>;  
e-mail: asiya-15@mail.ru

**Aray Zh. Batyrbayeva**, MD;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9987-4741>;  
eLibrary SPIN: 6455-2943; e-mail: aikoshny@mail.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author