

13.2. Наследственный ангиоотек

А.В. Емельянов, Е.В. Лешенкова

13.2. Hereditary angioedema

Alexander V. Emelyanov, Evgenia V. Leshenkova

Ангионевротический отек был описан впервые немецким клиницистом *H. Quincke* в 1882 г. В 1888 г. канадский врач *W. Osler* выделил наследственную форму этого заболевания. В 1963 г. *V.H. Donalds* и *R.R. Evans* (США) установили ее связь с дефицитом ингибитора первого компонента системы комплемента (С1-ингибитора) [1]. В 2000 г. было представлено описание наследственного ангиоотека (НАО) с нормальным уровнем С1-ингибитора сначала у женщин, а потом и у мужчин [2–4].

Классификация и механизмы развития

НАО является редким, но потенциально жизнеугрожающим заболеванием. Проявляется изолированным ангиоотечком (без крапивницы и кожного зуда), локализующимся на коже и слизистых оболочках верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. Распространенность НАО изучена недостаточно. Предполагается, что он встречается с частотой от 1 : 10 тыс. до 1 : 50 тыс. населения. Различают формы болезни с дефицитом С1-ингибитора и с его нормальным уровнем (прежние названия – НАО III типа, эстроген-зависимый ангиоотек) [5, 6]. Первая форма обусловлена генетически детерминированным абсолютным (НАО I типа) или относительным (НАО II типа) дефицитом С1-ингибитора, при второй – его концентрация и функция не изменены (рис. 1).

С1-ингибитор представляет собой гликопротеин, состоящий из 478 аминокислот. Он принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеаз (*serpins*) и регулирует активность нескольких систем: комплемента, калликреин-кининовой, систем свертывания крови (факторы XII и XI) и фибринолиза (плазмин) [5, 6]. Ген, кодирующий его синтез (*SERP-ING1*), находится на длинном плече 11-й хромосомы (11q12-q13.1). Известны > 700 мутаций, приводящих к нарушению структуры и функции С1-ингибитора. НАО с его дефицитом характеризуется аутосомно-доминантным типом наследования, при котором большинство пациентов имеют кровных родственников, страдающих этим заболеванием. Тем не менее, в ~ 25% случаев мутации могут возникать в постнатальном периоде, в связи с чем отягощенная наследственность наблюдается не у всех пациентов

[6]. Наличие мутации гена С1-ингибитора не всегда приводит к развитию болезни. До 10% ее носителей не имеют симптомов НАО [6].

У больных НАО чаще, в 80–85% случаев, встречается его абсолютный (НАО I типа) и реже, в 15–20%, – относительный дефицит (НАО II типа). В первом случае отмечается уменьшение его продукции, приводящее к снижению концентрации (как правило, на $\geq 50\%$) и функциональной активности, во втором – снижение активности (в > 2 раз) при нормальном или повышенном уровне С1-ингибитора.

Предполагается, НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора встречается не более чем в 10–20% случаев среди всех пациентов с НАО [6]. Тип наследования при этом заболевании – аутосомно-доминантный. В связи с неполной пенетрантностью мутации генов мужчины могут быть бессимптомными носителями. В последние годы описаны несколько мутаций генов, ассоциированных с развитием заболевания: фактора XII (у 20–25% больных), плазминогена, кининогена-1, ангиопоэтина-1, миоферлина или неидентифицированная мутация (наиболее частый вариант). Эти мутации определяют клинические особенности заболевания [7, 8].

Показано, что развитие отеков при НАО связано с активацией контактной (фактора XII) и калликреин-кининовой системы с образованием брадикинина, который через стимуляцию B_2 - и, возможно, B_1 -рецепторов повышает сосудистую проницаемость [10, 11] (рис. 2). Медиаторы тучных клеток, вероятно не имеют большого значения в развитии симптомов болезни. Этим объясняется недостаточная эффективность у пациентов антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов (ГКС). Активация системы комплемента, приводящая к снижению уровня С4, по-видимому, не участвует в развитии ангиоотека, но рассматривается в качестве диагностического критерия дефицита С1-ингибитора [11].

Предполагается, что при НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора также наблюдается усиление продукции брадикинина. В последние годы выделены несколько его подтипов (табл. 1) [7, 12–14]. Возможными механизмами их влияния на развитие отеков считаются активация калликреин-кининовой

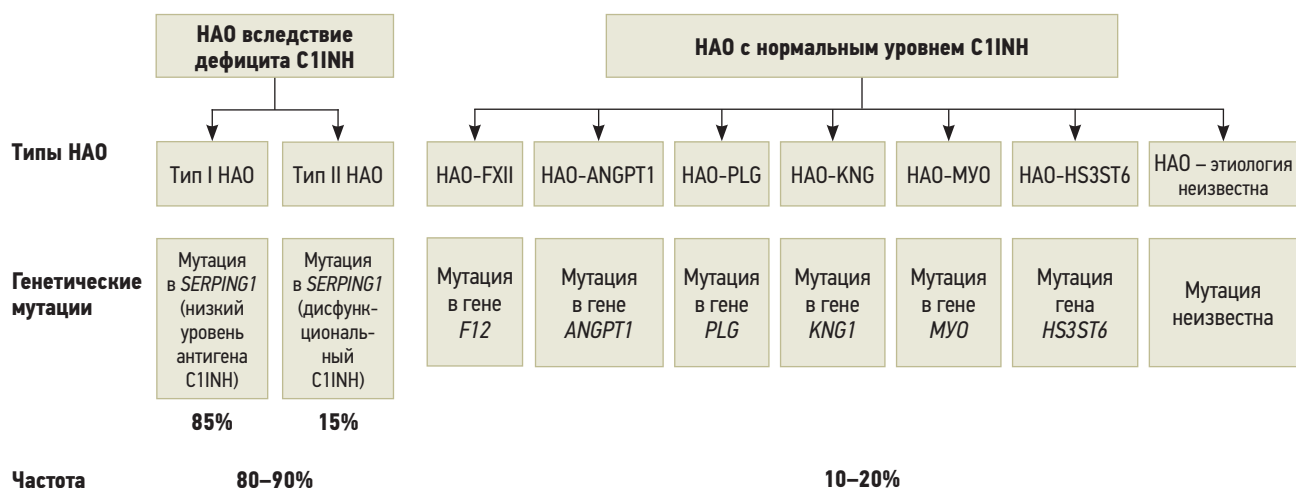


Рис. 1. Классификация наследственного ангиоотека (по Busse P. et al., 2021 [6])

Примечание: ANGPT1 – ангиопоэтин-1; C1INH – C1-ингибитор; FXII – фактор XII; HAO – наследственный ангионевротический отек; KNG1 – кининоген-1; PLG – плазминоген; HS3ST6 – гепарансульфат-3-сульфотрансфераза-6; MYO – миоферлин.

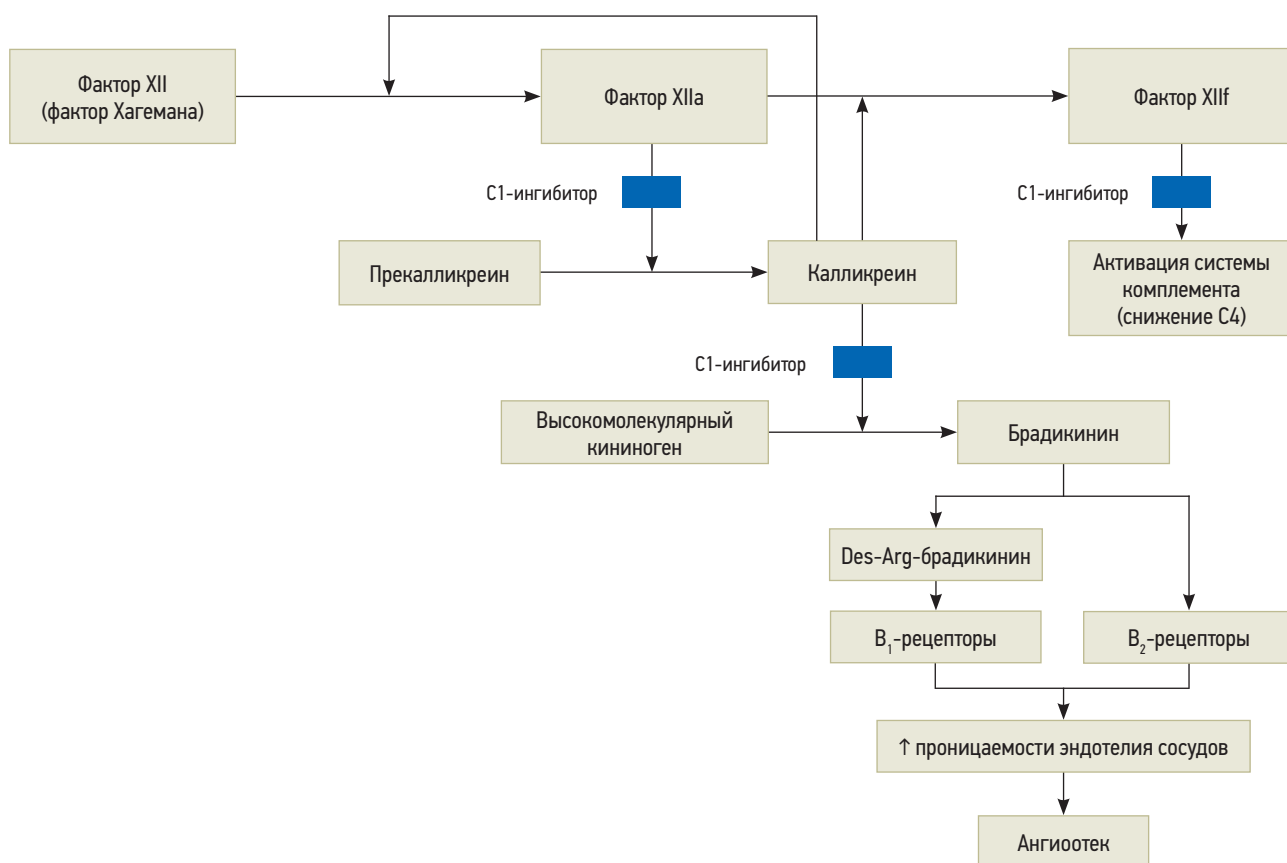


Рис. 2. Механизм развития наследственного ангиоотека

Примечание: XIIa – активированный фактор XII; XIIf – фрагмент фактора XII.

системы (мутации генов фактора XII, плазминогена) и повышение проницаемости сосудистого эндотелия под влиянием брадикинина (мутация ангиопоэтина-1, миоферлина). Вероятно, гетерогенность клинической картины этой формы заболевания обусловлена ее генетической неоднородностью.

Клиническая картина

Заболевание, как правило, начинается в детском и юношеском возрасте (у 50% больных в течение первых 10 лет жизни, у 30% – в последующие 10 лет). Оно характеризуется появлением плотных безболезненных изолированных (без крапивницы)

незудящих отеков, локализующихся практически на любых участках тела: верхних и нижних конечностях (руки, стопы, бедра и др.), на лице (веки, губы), в полости рта (язык, мягкое небо), на туловище, гениталиях. Провоцирующими факторами являются микротравмы, давление, стресс, инфекция, прием лекарственных препаратов (эстрогенов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [ИАПФ]). Отеки часто локализуются на одном и том же месте, появляются медленно – в течение 12–36 ч, исчезая через 2–5 дней. У 75% пациентов за несколько часов или дней до появления ангиоотека могут наблюдаться продрома (маргинальная эритема, которую ошибочно принимают за крапивницу), жжение, зуд кожи, тревога, раздражительность, слабость, гастроинтестинальные расстройства (абдоминальный дискомфорт, вздутие живота, тошнота, диарея, голод, жажда) [15].

У 40–90% больных отмечаются рецидивирующие боли в животе, тошнота, рвота, диарея, обусловленные отеком слизистой оболочки желудка и кишечника. Эти признаки могут сопровождаться гипотонией. В ~ 50% случаев абдоминальные атаки не сопровождаются периферическими отеками. Признаки раздражения брюшины у пациентов, как правило, не определяются. При ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии нередко выявляют отек слизистой оболочки интестинальной стенки, а также свободную жидкость в брюшной полости. Лейкоцитоз в клиническом анализе наблюдается в ~ 20% случаев. Около 30% больных подвергаются операциям в связи с подозрением на острую хирургическую патологию. Отеки гортани, выражающиеся в осиплости голоса, афонии, стридорозном дыхании, одышке, хотя бы один раз в жизни отмечаются у 50% пациентов. В тяжелых случаях эти проявления могут привести к асфиксии и смерти. Условно различают 3 фазы течения фатальных отеков: 1) фазу предодышки (продолжительность – в среднем 3–4 ч); 2) фазу одышки (40 мин); 3) фазу потери сознания (9 мин) [16]. В связи с вероятностью летального исхода пациенты нуждаются в экстренной помощи при первых же признаках ларингеального отека.

Нечасто встречаются такие проявления НАО, как плевральный выпот, динамическое нарушение мозгового кровообращения с гемипарезом (при локальном отеке головного мозга), дизурия и задержка мочи (при отеке мочевого пузыря и уретры), отеки мышц (спины, шеи, плеча, предплечья и др.) и суставов (плечевых, бедренных) [17].

Особенности различных типов НАО, свидетельствующие о гетерогенности течения заболевания, представлены в табл. 1. При НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора, в отличие от дефицита последнего, среди пациентов преобладают женщины с локализацией отеков на лице, языке, мягком небе и меньшей частотой ларингеальных и абдоминальных атак. Заболевание, как правило, начинается в более позднем возрасте, чем НАО I и II типа. При

этом течение более вариабельно, возможны длительные ремиссии (табл. 1).

Влияние эстрогенов на течение НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора характеризуется изменчивостью. Впервые эта форма заболевания было описана у женщин во время беременности и при приеме эстрогенов (контрацептивов, гормональная заместительная терапия [ГЗТ]) [2, 3]. В связи с этим заболевание исходно получило название «эстроген-зависимые отеки». При дальнейшем наблюдении оказалось, что часть женщин хорошо переносит прием указанных препаратов. В последующем данная форма болезни была описана и у мужчин [4].

При НАО I и II типа эстрогены, как правило, отрицательно влияют на течение ангиоотеков. Механизмы такого эффекта изучены недостаточно. Предполагается, что эстрогены повышают концентрацию брадикинина в крови за счет снижения уровня С1-ингибитора, активации транскрипции XII фактора, повышения уровня прекалликреина и торможения активности АПФ (кининазы-2) [18]. Кроме того, они могут повышать экспрессию V_2 -рецепторов брадикинина [19]. Показано, что отрицательное влияние эстрогенов чаще наблюдается у пациентов с мутацией гена XII фактора [20].

Диагностика

Подозрение на НАО с дефицитом С1-ингибитора должно возникать: при появлении изолированных ангиоотеков (без крапивницы) различной локализации в детском и юношеском возрасте; отягощенной наследственности (у 75% больных); рецидивирующих отеках гортани (50%); болях в брюшной полости без органической природы (40–90%); отсутствии эффекта от введения антигистаминных препаратов, ГКС, адреналина и омализумаба; наличии продромальных симптомов перед появлением отеков. Для подтверждения диагноза определяют уровень и функциональную активность С1-ингибитора, а также С4-компонента комплемента. Значения этих показателей при НАО I и II типа представлены в табл. 2. При выявлении изменений анализ рекомендуется повторить с интервалом не менее 1 мес. [5, 21]. Исследование мутаций гена *SERPIN1* может быть использовано как дополнительный тест для подтверждения диагноза, причем отрицательный результат не исключает НАО I и II типа.

Диагностика НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора затруднена из-за отсутствия биомаркеров последнего (за исключением известных генетических мутаций), доступных для определения в реальной клинической практике. Критерии диагностики этого заболевания, предложенные международными экспертами, представлены в табл. 3. Алгоритм диагностики НАО представлен на рис. 3.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз при НАО следует проводить идиопатическим ангиоотеком и ангиоотеком, вызываемым медиаторами тучных клеток

Таблица 1. Клинические и лабораторные особенности различных типов наследственного ангиоотека (по Busse P.J., Christiansen S.C., 2020 [7]; Zuraw B., 2018 [8]; Wu M.A. et al., 2016 [9])

Характеристики	НАО с дефицитом С1-ингибитора	НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора
Возраст начала	Более ранний (в среднем 11,7 года). Раннее начало часто ассоциировано с более тяжелым течением болезни	Более поздний (в среднем 26,8 года)
Пол	Одинаковая частота у мужчин и женщин. Более тяжелое течение у женщин	Чаще у женщин, у чем мужчин. Более тяжелое течение у женщин
Генетические особенности	Аутосомно-доминантный тип наследования, отягощенная наследственность у 75% пациентов, мутация <i>de novo</i> (наследственность отсутствует) – у 25%. Мутации гена <i>SERPING1</i>	Аутосомно-доминантный тип наследования. Мужчины могут быть бессимптомными носителями (особенно при подтипе с мутацией гена XII фактора). Возможны мутации генов фактора XII, плазминогена, кининогена-1, ангиопоэтина-1 или неидентифицированная мутация
Клинические проявления	Отеки без крапивницы. Длительные атаки (2–5 дней), у 30% больных – маргинальная эритема	Отеки напоминают НАО I и II типа, маргинальная эритема отсутствует
Локализация	Отеки конечностей, абдоминальные и ларингеальные атаки более часты, чем отеки лица	Отеки лица более часты, чем отеки конечностей, ларингеальные и абдоминальные атаки. Возможен отек языка (при мутации гена плазминогена)
Частота абдоминальных атак, %	~ 90	~ 50
Триггеры атак	Стресс, травма, инфекции, прием эстрогенов, ИАПФ	Стресс, травма, инфекции, прием эстрогенов (в большей степени при мутации XII фактора, чем при неидентифицированной мутации)
Течение	Менее переменное, более частые атаки	Более переменное, длительные ремиссии, часто – поражение одной области
Уровень С4	Снижен	Нормальный
Концентрация С1-ингибитора	Снижена при НАО I типа, нормальна или повышена при НАО II типа	Нормальна

Примечание: НАО – наследственный ангиоотек; ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Таблица 2. Лабораторные критерии диагностики наследственного ангиоотека I и II типов

Критерии	НАО I типа	НАО II типа
Концентрация С ₁ ингибитора, % от нормы	< 50	Нормальная или повышенная
Функция С ₁ ингибитора	< 50	< 50
С ₄ , % от нормы	< 50	< 50

Примечание: НАО – наследственный ангиоотек.

Таблица 3. Критерии диагностики наследственного ангиоотека с нормальным уровнем С1-ингибитора (по Busse P.J., Christiansen S.C., 2020 [7])

Группа	Критерии
Консенсусные критерии*	<ol style="list-style-type: none"> Наличие в анамнезе рецидивирующих ангиоотечек без крапивницы, не связанных с приемом известных лекарственных препаратов. Нормальное значение или незначительное изменение уровня С₄ концентрации С1-ингибитора или его функциональной активности. Документированное отсутствие эффекта высоких доз антигистаминных препаратов (например, неседативных антигистаминных, назначаемых до 4 раз в день). Наличие известной мутации генов (фактора XII, плазминогена, кининогена-1, ангиопоэтина-1) или семейного анамнеза ангиотека
Подтверждающие данные	<ol style="list-style-type: none"> Отсутствия эффекта при введении эпинефрина и ГКС. Наличие быстрого (через 30–120 мин) и длительного (> 6 ч) эффекта при назначении антибрадикининовых препаратов. Документированный визуально ангиоотек или выявленный при КТ или МРТ отек кишечника при абдоминальных симптомах (УЗИ может использоваться, но оно менее чувствительно)
Разрабатываемые биомаркеры	
Определение порога стимулированной активности калликрейна	

Примечание: * – должны быть представлены все 4 критерия, при отсутствии семейного анамнеза или маркеров для диагностики могут использоваться подтверждающие данные; ГКС – глюкокортикостероиды; УЗИ – ультразвуковое исследование; КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография.

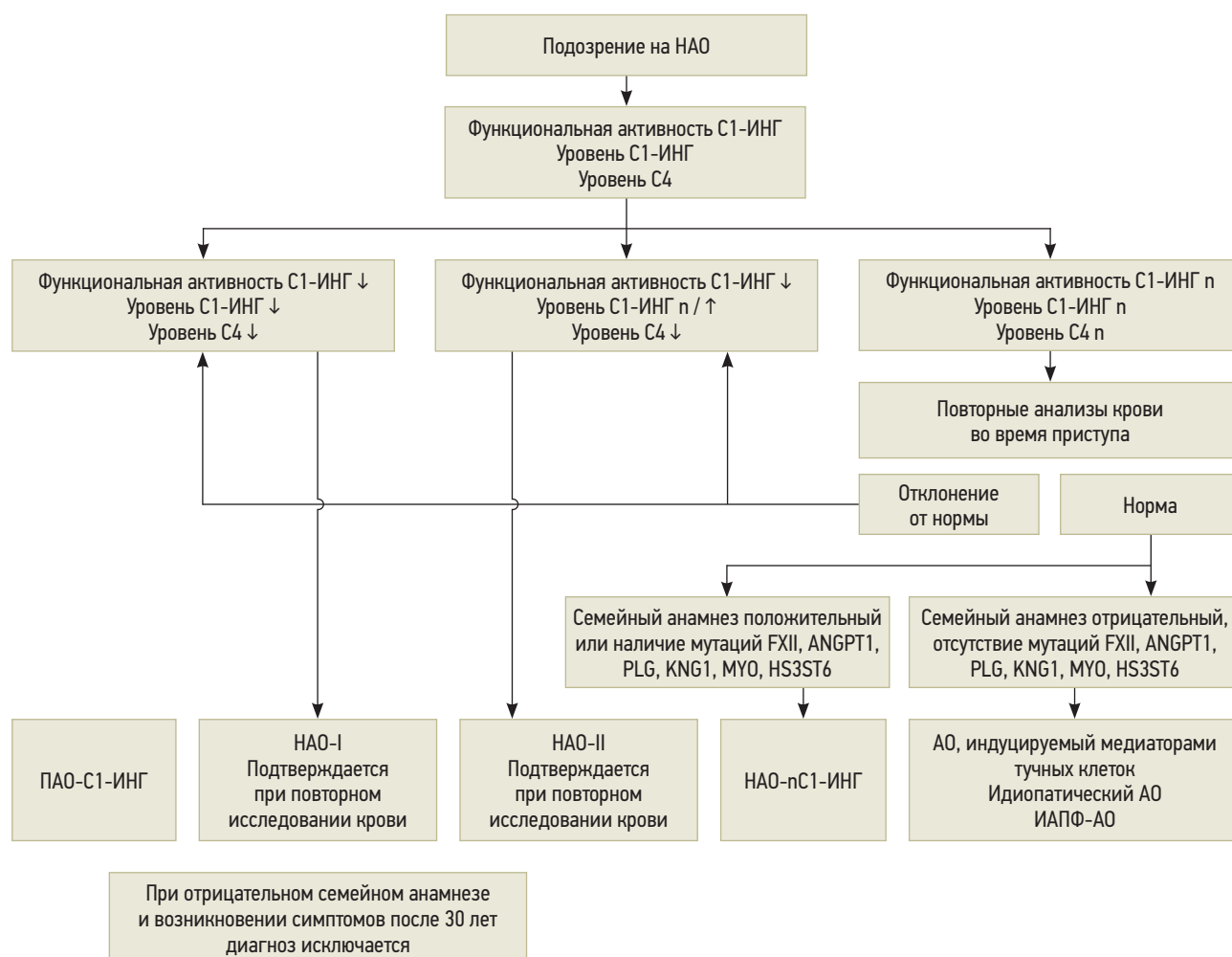


Рис. 3. Алгоритм диагностического обследования пациентов с подозрением на наследственный ангиоотек (по Maurer M. et al., 2022 [5])

Примечание: *n* – нормальный уровень; ↓ – снижение функциональной активности или уровня; НАО – наследственный ангионевротический отек; ПАО – приобретенный ангионевротический отек; НАО-nC1-ИНГ – наследственный ангионевротический отек с нормальным уровнем ингибитора С1-эстеразы; ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента; АО – ангионевротический отек; С1-ИНГ – ингибитор С1-эстеразы; ANGPT1 – ангиопозин-1; *FXII* – ген фактора 12; PLG – плазминоген; KNG1 – кининоген-1; HS3ST6 – гепарансульфат-3-сульфотрансфераза-6; MYO – миоферлин.

(в т. ч. аллергическим), а также лекарственными препаратами (ИАПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина-2, глиптинами, ингибиторами неприлизина, тканевыми ингибиторами плазминогена). Основные различия НАО и ангиоотеков, опосредованного медиаторами тучных клеток, представлены в табл. 4.

Лечение

Терапия НАО с дефицитом С1-ингибитора предусматривает лечение атак, краткосрочную и длительную профилактику рецидива заболевания [5, 7].

При необходимости купировать развившийся отек (терапия по потребности) препаратами 1-го ряда являются: икатибант (Фиразир® и др.); концентрат С1-ингибитора, получаемый из человеческой плазмы (Беринерт®, Cinryze® [не зарегистрирован в РФ]; рекомбинантный С1-ингибитор (Ruconest®, не зарегистрирован в РФ). Введение свежзамороженной плазмы, содержащей С1-ингибитор (внутривенно капельно 250 мл), возможно только при отсутствии этих препаратов. Назначения последней следует

избегать из-за риска передачи вирусных инфекций (гепатита В и С, вируса иммунодефицита человека) и вероятности развития побочных реакций (крапивницы, анафилактического шока, гемолиза).

Икатибант – синтетический пептид, состоящий из 10 аминокислот, селективный и конкурентный антагонист B_2 -рецепторов брадикинина. Он вводится подкожно в дозе 30 мг медицинским работником или самим пациентом. Препарат эффективен для купирования различных типов НАО [4] и может использоваться у взрослых и детей с 2 лет. Для купирования атак НАО больные должны постоянно носить с собой шприцы с препаратом для лечения 2 атак [5]. Концентрат С1-ингибитора (Беринерт®) назначается внутривенно (доза 20 МЕ/кг массы тела), что может затруднять для пациента самостоятельное введение в домашних условиях. Препарат используется у взрослых и детей с 2 лет. В случае необходимости его разрешено применять у беременных. Применение антифибринолитиков и андрогенов с целью неотложной терапии не рекомендовано [5].

Таблица 4. Дифференциальный диагноз наследственного ангиоотека и ангиотека, обусловленного медиаторами тучных клеток

Признаки	НАО	Ангиотек, опосредованный медиаторами тучных клеток
Сочетание с крапивницей	Нехарактерно	Встречается в 80–85% случаев
Динамика симптомов	Медленное начало и разрешение (≥ 72 ч)	Быстрое начало и разрешение (до 24–48 ч)
Отеки гортани	Характерны (~ 50%)	Нехарактерны
Абдоминальные боли	Характерны (40–90%)	Нехарактерны
Эффект лечения антигистаминных препаратов, сГКС, адреналина	Отсутствует	Имеется
Уровень и функциональная активность С1-ингибитора, концентрация С4	Снижены (при НАО I и II типа)	Нормальный

Примечание: НАО – наследственный ангиотек; сГКС – системные глюкокортикостероиды.

В международных согласительных документах рекомендуется раннее лечение любых атак НАО. Это способствует их более быстрому купированию, независимо от тяжести симптомов [5]. В связи с этим пациенты должны уметь самостоятельно вводить себе препараты для неотложной терапии. При развитии отеков гортани требуется госпитализация. При прогрессировании ларингеальных отеков необходимо своевременно выполнить интубацию или трахеотомию [5].

Краткосрочную профилактику проводят перед медицинскими процедурами, которые могут быть триггерами атак НАО (хирургическими вмешательствами, экстракцией зубов, эндоскопическими исследованиями и др.). В этом случае препаратом выбора является концентрат С1-ингибитора, который вводят внутривенно не менее чем за 6 ч (оптимально – за 2 ч) до предполагаемого вмешательства в дозе 1 000 МЕ у взрослых и детей с 2 лет [5, 7]. При отсутствии концентрата С1-ингибитора допускается использование аттенуированных андрогенов, таких как даназол (200–600 мг в сутки за 5–7 дней до процедуры и через 2–3 дня после нее; у пациентов, получающих его постоянно, дозу препарата повышают в 2 раза), или свежезамороженной плазмы (250 мл за 1–12 ч до процедуры), которые в настоящее время относятся к препаратам 2-го ряда [5, 7].

Длительная профилактика необходима при частых и жизнеугрожающих атаках, существенно снижающих качество жизни пациентов. Ее целью является достижение полного контроля над заболеванием, для оценки которого используются специальные вопросники (например, *Angioedema control test* и др.). Препаратами 1-го ряда, рекомендуемыми для длительной профилактики, являются ланаделумаб, а также концентрат С1-ингибитора для подкожного (Haergada®) и внутривенного введения (Cinryze®) и пероральный плазменный ингибитор калликреина (Berotralstat®; последние 3 препарата в РФ не зарегистрированы) [5]. Ланаделумаб (Такзайро®) – это рекомбинантное, полностью человеческое моноклональное антитело к плазменному калликреину для подкожного введения. Препарат зарегистрирован в РФ для лечения взрослых и детей с 12 лет. Его на-

значают в начальной дозе 300 мг 1 раз в 2 нед., при достижении контроля над заболеванием возможно введение 300 мг 1 раз в 4 нед. В клинических исследованиях показано, что перечисленные выше средства для длительной профилактики достоверно снижают частоту и тяжесть атак НАО.

Аттенуированные андрогены и антифибринолитики относятся к препаратам 2-го ряда. Андрогены (даназол, станозол) должны использоваться в минимально эффективных дозах (например, через день) в связи с наличием многочисленных побочных эффектов (вирилизация, нарушение менструального цикла, снижение скорости роста, прибавка в весе, холестаза, дислипидемия и др.). Они противопоказаны женщинам в период беременности и детям. Антифибринолитические препараты (транексамовая кислота, реже ϵ -аминокапроновая кислота), как правило, характеризуется хорошей переносимостью, но недостаточной эффективностью. Требуется осторожность при их назначении у пациентов, склонных к тромбофилии и имеющих в анамнезе тромбозы (например, тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии). Доза транексамовой кислоты обычно составляет 1–3 г в сутки и делится на 2–3 приема.

Лечение НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора недостаточно разработано. В связи с небольшим количеством пациентов контролируемые клинические исследования при этой форме заболевания не проводились. На основании открытых наблюдений для ее терапии используются те же препараты, что и при НАО с дефицитом С1-ингибитора. Длительное наблюдение за 72 пациентами с НАО при нормальном уровне С1-ингибитора, имеющими мутацию фактора XII, в ряде случаев показало эффективность транексамовой кислоты, даназола и прогестринов (дезогестрела) для профилактики атак [22]. Аналогичные данные были получены в ретроспективном исследовании 111 больных с НАО, имеющих мутацию гена плазминогена [23]. Однако механизм действия перечисленных препаратов изучен не в полном объеме. Возможно, они уменьшают продукцию брадикинина.

Кроме указанных выше препаратов, лечение НАО должно предусматривать обязательную отмену известных триггеров его обострений. Пациентам

противопоказаны ИАПФ, эстроген-содержащие препараты (контрацептивы, ГЗТ) и активаторы плазминогена.

Таким образом, НАО является редким и гетерогенным по течению заболеванием. Осведомленность врачей разных специальностей об особенностях его клинической картины позволит повысить уровень его диагностики и качества оказания медицинской помощи пациентам.

Литература

1. Reshef A., Kidon M., Leibovich I. The story of angioedema: from Quincke to Bradykinin. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2016; 51: 121–139. doi: 10.1007/s12016-016-8553-8.

2. Binkley K.E., Davis A. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106(3): 546–550. doi: 10.1067/mai.2000.108106.

3. Bork K., Barnstedt S.E., Koch P., Traupe H. Hereditary angioedema with normal C₁-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000; 356(9225): 213–217. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1.

4. Bork K., Gul D., Dewald G. Hereditary angioedema with normal C₁-inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 542–545. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.07048.x.

5. Maurer M., Magerl M., Betschel S. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update. *Allergy.* 2022; 77(7): 1961–1990. doi: 10.1111/all.15214.

6. Busse P., Christiansen S.C., Riedl M.A. et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021; 9: 132–150. doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.046.

7. Busse P.J., Christiansen S.C. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1136–1148. doi: 10.1056/NEJMra1808012.

8. Zuraw B. Hereditary angioedema with normal C₁-inhibitor: four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141: 884–885. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015.

9. Wu M.A., Perego F., Zanichelli A., Cicardi M. Angioedema phenotypes: disease expression and classification. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016; 51: 162–169. doi: 10.1007/s12016-016-8541-z.

10. Morgan P.V. Hereditary angioedema – therapies old and new. *N Engl J Med.* 2010; 363: 581–583. doi: 10.1056/NEJMe1006450.

11. Longhurst H., Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012; 379: 474–481. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60935-5.

12. Bafunno V., Firinu D., D'Apolito M. et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141(3): 1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020.

13. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L. et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasmino-

gen gene. *Allergy.* 2018; 73(2): 442–450. doi: 10.1111/all.13270.

14. Bork K., Wulff K., Rossmann H. et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019; 74: 2479–2481. doi: 10.1111/all.13869.

15. Rasmussen E.R., Valente de Freitas P., Bygum A. Urticaria and prodromal symptoms including erythema marginatum in Danish patients with hereditary angioedema. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96: 373–376. doi: 10.2340/00015555-2233.

16. Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130(3): 692–697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055.

17. Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006; 119(3): 267–274. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064.

18. Wu E. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. www.UpToDate.

19. Binkley K.E. Factor XII mutations, estrogen-dependent inherited angioedema, and related conditions. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1): 16. doi: 10.1186/1710-1492-6-16.

20. Bork K., Wulff K., Witzke G., Hardt J. Hereditary angioedema with normal C1-INH with versus without specific F12 gene mutations. *Allergy.* 2015; 70(8): 1004–1012. doi: 10.1111/all.12648.

21. Agostoni A., Aygorn-Pursun E., Binkley K.E. et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy and Clinical Immunology.* 2004; 114(3, suppl): S51–131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047.

22. Bork K.K., Wulff K., Witzke G., Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy.* 2017; 72: 320–324. doi: 10.1111/all.13076.

23. 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 Diseases.* 2020; 15: 52. doi: 10.1186/s13023-020-1334-8.

Информация об авторах

Емельянов Александр Викторович – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университета имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8574-6869>)

Лешенкова Евгения Владиславовна – к. м. н., доцент кафедры пульмонологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университета им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (812) 970-72-14; e-mail: leshenkova@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4616-3166>)