

# Диагностика и лечение наследственного ангиоотека с нормальным уровнем $C_1$ -ингибитора

А.В. Емельянов<sup>1</sup>, Е.В. Лешенкова<sup>1</sup>, Г.А. Каменева<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;<sup>2</sup>ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница», Архангельск, Россия

## Аннотация

Наследственный ангиоотек (НАО) с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора является редким потенциально жизнеугрожающим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, которое впервые описано в 2000 г. Клинические проявления его напоминают НАО с дефицитом  $C_1$ -ингибитора. В обзоре приводятся данные о распространенности, механизмах развития, генетике и диагностических критериях НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора. Обсуждаются различные подтипы этого заболевания и принципы лечения (купирование симптомов, краткосрочная и длительная профилактика). Описан клинический случай семейного НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора и мутацией гена плазминогена у 2 пациенток. Особенностью заболевания явились поздняя постановка правильного диагноза (через 10–25 лет после начала болезни), отягощенная наследственность (наличие аналогичной мутации гена плазминогена у 3 кровных родственников женского пола, у одной из которых – без клинических симптомов), сочетание в клинической картине у двух родных сестер ангиоотечков лица, языка, гортани и абдоминальных атак.

**Ключевые слова:** наследственный ангиоотек с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора, механизм развития, диагностика, лечение, клинический пример.

Для цитирования: Емельянов А.В., Лешенкова Е.В., Каменева Г.А. Диагностика и лечение наследственного ангиоотека с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (12): 86–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200447

## Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal $C_1$ -inhibitor level

A.V. Emelyanov<sup>1</sup>, E.V. Leshenkova<sup>1</sup>, G.A. Kameneva<sup>2</sup><sup>1</sup>Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;<sup>2</sup>Arkhangelsk Regional Clinical Hospital, Arkhangelsk, Russia

Hereditary angioedema (HAE) with normal  $C_1$ -inhibitor level is a rare potentially life-threatening disorder with autosomal dominant inheritance which was first described in 2000. Its clinical presentation is similar to HAE with  $C_1$ -deficiency. The review is summarized data about its prevalence, mechanisms, genetics and diagnostic criteria. Different subtypes and treatment options (on demand, short term and long-term prophylaxis) are discussed. We describe family clinical cases of 2 female patients with normal  $C_1$ -inhibitor and plasminogen gene mutation. Their features were late diagnosis (in 10 and 25 years after the onset of symptoms), family history (similar genetic mutation in 3 female members of the same family, including 1-asymptomatic) and combination of face, tongue, larynx and abdominal angioedema in patient and her sibling.

**Keywords:** hereditary angioedema with normal  $C_1$ -inhibitor, mechanisms, diagnosis, treatment and clinical case.

For citation: Emelyanov A.V., Leshenkova E.V., Kameneva G.A. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema with normal  $C_1$ -inhibitor level. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (12): 86–90. DOI: 10.26442/00403660.2020.12.200447

НАО – наследственный ангиоотек

АДТН – аутосомно-доминантный тип наследования

## Введение

Первое описание ангионевротического отека в 1882 г. принадлежит немецкому клиницисту Н. Quincke. Канадский врач W. Osler в 1888 г. выделил наследственную форму болезни. В 1963 г. V. Donalds и R. Evans показали ее связь с дефицитом ингибитора первого компонента системы комплемента ( $C_1$ -ингибитора). В 2000 г. две независимые группы исследователей из Германии и Северной Америки впервые описали наследственный ангиоотек (НАО) с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора сначала у женщин, а потом и у мужчин [1–3].

## Классификация и механизмы развития

НАО является редким потенциально жизнеугрожающим заболеванием, характеризующимся поражением кожи и слизистых оболочек. Предполагается, что оно встречается с частотой 1:10 000–1:50 000. Различают НАО с дефицитом  $C_1$ -ингибитора (НАО I типа и НАО II типа) и НАО с его

нормальным уровнем (бывшее название – НАО III типа, эстрогензависимый ангиоотек) [4, 5]. Первая форма обусловлена генетически детерминированным абсолютным или относительным дефицитом  $C_1$ -ингибитора, при второй его концентрация и функция не изменены.

$C_1$ -ингибитор является гликопротеином, состоящим из 478 аминокислот. Он относится к семейству ингибиторов сериновых протеаз и регулирует активность нескольких систем: комплемента ( $C_1$ ), калликреин-кининовой, свертывания крови (факторы XII и XI) и фибринолиза (плазмин) – 4, 5. Ген, кодирующий его синтез (SERPING1), локализован на длинном плече хромосомы 11 (11q12–q13.1). Известно более 450 мутаций, приводящих к нарушению структуры и функции  $C_1$ -ингибитора. Примерно в 25% случаев мутации могут возникать в постнатальном периоде жизни, в связи с чем отягощенная наследственность наблюдается не у всех пациентов [4].

У больных НАО с дефицитом  $C_1$ -ингибитора чаще (80–85%) встречается его абсолютный (тип I) и реже (15–20%) – относительный дефицит (тип II). В первом случае отмечается

Таблица 1. Клинические и лабораторные особенности различных типов НАО [6, 13]

Характеристики	НАО с дефицитом $C_1$ -ингибитора	НАО с нормальным уровнем $C_1$ -ингибитора
Возраст начала	Более ранний (средний возраст 11,7 года)	Более поздний (средний возраст 26,8 года)
Пол	Одинаковая частота у мужчин и женщин	Женщины страдают чаще, чем мужчины, и имеют более тяжелое течение болезни
Генетические особенности	АДТН, отягощенная наследственность у 75% пациентов, у 25% – мутация <i>de novo</i> (наследственность отсутствует). Мутации гена $C_1$ -ингибитора (SERPING1)	АДТН, мужчины могут быть бессимптомными носителями (особенно при подтипе с мутацией гена фактора XII). 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, отсутствует маргинальная эритема
Локализация	Отеки конечностей и 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	Стресс, травма, инфекции, прием эстрогенов (в большей степени при мутации фактора XII, чем при неидентифицированной мутации)
Течение	Менее вариабельное, более частые атаки	Более вариабельное, длительные ремиссии, частое поражение одной области
Уровень $C_4$	Снижен	Нормальный
Концентрация $C_1$ -ингибитора	Снижена при НАО I типа, нормальна или повышена при НАО II типа	Нормальная

уменьшение его продукции, приводящее к снижению концентрации (как правило, на 50% и более) и функциональной активности, во втором – уменьшение активности (более чем в 2 раза) при нормальном или повышенном уровне  $C_1$ -ингибитора. Наследование заболевания осуществляется по ауто-сомно-доминантному типу наследования (АДТН). Для него характерна высокая пенетрантность мутации генов SERPING1.

Распространенность НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора изучена недостаточно. Предполагается, что эта форма болезни встречается не более чем у 10–20% всех пациентов с НАО [5]. Для этого заболевания характерен АДТН. В связи с неполной пенетрантностью мутации генов мужчины могут быть ее бессимптомными носителями. В последние годы описано несколько мутаций генов, которые ассоциированы с развитием заболевания: фактора XII (у 20–25% больных), плазминогена, кининогена-1, ангиопоэтина-1 или неидентифицированная мутация (наиболее частый вариант). Предполагается, что эти мутации могут определять клинические особенности болезни (табл. 1) [6, 7].

Механизм развития отеков при НАО обусловлен активацией контактной (фактора XII) и калликреин-кининовой системы с образованием брадикинина, который посредством стимуляции  $V_2$ - и, возможно,  $V_1$ -рецепторов повышает сосудистую проницаемость (рис. 1). Этим объясняется недостаточная эффективность у пациентов антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов. Активация системы комплемента, сопровождающаяся снижением уровня  $C_4$ , по-видимому, не участвует в развитии ангиоотека, но рассматри-

вается в последние годы в качестве диагностического критерия дефицита  $C_1$ -ингибитора [9].

Механизм развития НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора изучен недостаточно. Предполагается, что при этой форме заболевания также наблюдается усиление продукции брадикинина. В последние годы выделено несколько ее подтипов в зависимости от выявляемой у пациентов мутации генов [6, 10–12]. Возможными механизмами их влияния на развитие отеков считается активация калликреин-кининовой системы (мутации генов фактора XII, плазминогена) и повышение проницаемости сосудистого эндотелия под влиянием брадикинина (мутация ангиопоэтина-1). Не исключено, что генетическая неоднородность НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора является одной из причин гетерогенности клинической картины этого заболевания.

## Клиническая картина

Особенности различных типов НАО представлены в табл. 1. Они свидетельствуют о гетерогенности течения НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора. 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. Течение болезни более вариабельно, возможны ее длительные ремиссии (см. табл. 1).

Влияние эстрогенов на течение НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора отличается вариабельностью. Впервые эта форма заболевания описана у женщин [1, 2]. Атаки

### Сведения об авторах:

Лешенкова Евгения Владиславовна – к.м.н., доц., ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». ORCID: 0000-0003-4616-3166

Каменева Галина Альбертовна – врач аллерголог-иммунолог ГБУЗ АО «Архангельская ОКБ». ORCID ID: 0000-0002-2328-9420

### Контактная информация:

Емельянов Александр Викторович – д.м.н., проф., ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова». Тел.: +7(812)970-71-88; e-mail: emelav@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8574-6869

**Таблица 2. Диагностика НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора [5, 6]**

<p>Консенсусные критерии*:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) наличие в анамнезе рецидивирующих ангиоотекотков без крапивницы и приема известных лекарственных препаратов, могущих вызвать их развитие</li> <li>2) нормальные или незначительно измененные уровень <math>C_4</math>, концентрация <math>C_1</math>-ингибитора или его функциональная активность</li> <li>3) документированное отсутствие эффекта высоких доз антигистаминных препаратов (например, неседативных антигистаминных препаратов, назначаемых до 4 раз в день)</li> <li>4) наличие известной мутации генов (фактора XII, плазминогена, кининогена-1, ангиопоэтина-1) или семейного анамнеза ангиоотека</li> </ol>
<p>Подтверждающие данные:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) отсутствие эффекта при введении эпинефрина и глюкокортикоидов</li> <li>2) наличие быстрого (через 30–120 мин) и длительного (более 6 ч) эффекта при назначении антибрадикининовых препаратов</li> <li>3) документированный визуально ангиоотек или (при преимущественно абдоминальных симптомах) доказательство наличия отека кишечника при компьютерной или магнитно-резонансной томографии (ультразвуковое исследование может быть использовано, но оно менее чувствительно)</li> </ol>
<p>Разрабатываемые биомаркеры</p> <p>Определение порога стимулированной активности калликреина [17]</p>

\*Должны быть представлены все 4 критерия. При отсутствии семейного анамнеза или маркеров для диагностики могут использоваться подтверждающие данные.

возникали у них во время беременности и при приеме эстрогенов (контрацептивы, гормональная заместительная терапия), в связи с чем заболевание исходно получило название «эстрогензависимые отеки». В последующем оказалось, что часть женщин хорошо переносят прием этих препаратов. Эта форма НАО описана также у мужчин [3].

Отрицательное влияние эстрогенов на течение ангиоотекотков наблюдается и при НАО I и II типа. Механизмы такого эффекта изучены недостаточно. Предполагается, что эстрогены повышают концентрацию брадикинина в крови за счет снижения уровня  $C_1$ -ингибитора, активации транскрипции фактора XII, повышения уровня прекалликреина и торможения активности ангиотензинпревращающего фермента (киназазы II) [14]. Кроме того, они могут увеличивать экспрессию  $B_2$ -рецепторов брадикинина [15]. Показано, что отрицательное влияние эстрогенов чаще наблюдается у пациентов с мутацией гена фактора XII [16].

### Диагностика

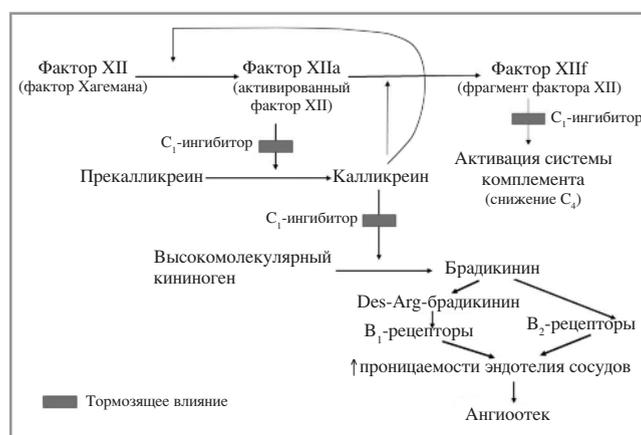
Диагностика НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора затруднена из-за отсутствия его биомаркеров (за исключением известных мутаций), доступных для определения в реальной клинической практике. Международными экспертами предложены следующие критерии диагностики этого заболевания (табл. 2).

### Лечение

Лечение НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора разработано недостаточно. В связи с небольшим количеством пациентов контролируемые клинические исследования при этой форме заболевания не проводились. На основании открытых наблюдений для ее лечения используются те же препараты, что для терапии НАО с дефицитом  $C_1$ -ингибитора.

Терапия НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора предусматривает лечение атак, краткосрочную и длительную профилактику рецидива заболевания [5, 6].

Для купирования развившегося отека препаратами первого ряда является икатибант (Фиразир®), концентрат  $C_1$ -ингибитора, получаемый из человеческой плазмы (Беринерт®), или рекомбинантный  $C_1$ -ингибитор (Ruconest®, в России не зарегистрирован) [6]. При отсутствии этих препаратов до-



**Рис. 1. Механизм развития НАО [8, 9].**

пускается введение свежезамороженной плазмы, которая содержит  $C_1$ -ингибитор (внутривенно капельно 250 мл). Назначение последней по возможности следует избегать из-за риска передачи вирусных инфекций (гепатита В и С, ВИЧ) и вероятности развития побочных реакций (крапивницы, анафилактического шока, гемолиза).

Икатибант (Фиразир®) – синтетический пептид, состоящий из 10 аминокислот, является селективным и конкурентным антагонистом  $B_2$ -рецепторов брадикинина. Он вводится 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. В нескольких открытых исследованиях показано, что при НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора отмечается более замедленное начало его действия (через 40 мин) и полное разрешение отеков (через 24–27 ч), чем при НАО с дефицитом  $C_1$ -ингибитора (15 мин и 5–10 ч соответственно). В первом случае большему числу пациентов требовалась повторное введение препарата, чем во втором (37,5 и 22% соответственно) [18, 19]. Описан случай разрешения ангиоотека языка и глотки после введения икатибанта у пациента, не ответившего на лечение концентратом  $C_1$ -ингибитора [20].

Для купирования атак НАО больные должны иметь шприцы с препаратом для лечения 2 атак и постоянно носить их с собой [4].

Исследования человеческого концентрата  $C_1$ -ингибитора показали его эффективность у некоторых больных НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора и отсутствие эффекта у других [5]. Препарат вводится внутривенно, что может затруднять его самостоятельное использование пациентами в домашних условиях.

Краткосрочная профилактика осуществляется перед медицинскими процедурами, которые могут быть триггерами атак НАО (хирургические вмешательства, экстракция зубов, эндоскопические исследования и др.). Препаратом выбора для нее является концентрат  $C_1$ -ингибитора (Беринерт®), который вводится внутривенно менее чем за 6 ч (оптимально – за 2 ч) до предполагаемого вмешательства в дозе 1000 Ед (или 20 Ед/кг массы тела) у взрослых и детей с 2 лет [6].

При отсутствии концентрата  $C_1$ -ингибитора возможно использование аттенуированных андрогенов (даназол 200–600 мг/сут за 5–7 дней до и 2–3 дня после процедуры, увеличение дозы препарата в 2 раза у пациентов, получающих его постоянно) или свежемороженой плазмы (250 мл за 1–12 ч до процедуры), которые в настоящее время относятся к препаратам второго ряда [6].

При НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора рандомизированные клинические исследования, подтверждающие эффективность перечисленных выше препаратов для краткосрочной профилактики, отсутствуют. В связи с этим рекомендуется иметь наготове средства неотложной терапии, которые вводятся при развитии атак НАО.

В ряде исследований показана возможность использования для длительной профилактики НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора его концентрата из человеческой плазмы, антифибринолитиков, андрогенов и пероральных прогестинов (off-label) [21, 22].

В небольшом наблюдении установлено, что введение плазменного концентрата  $C_1$ -ингибитора (1000 Ед 1–2 раза в неделю) предупреждает развитие атак НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора во время беременности. Механизм действия препарата остается неясным. Предполагается, что высокий уровень  $C_1$ -ингибитора может подавлять продукцию брадикинина [22]. Согласно другой гипотезе, у пациентов перед атакой может наблюдаться избыточное потребление  $C_1$ -ингибитора, которое компенсируется введением его концентрата [21].

Длительное наблюдение за 72 пациентами с НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора, имеющими мутацию фактора XII, показало эффективность использования для профилактики его атак в ряде случаев транексамовой кислоты, даназола и прогестинов (дезогестрела) [21]. Аналогичные данные получены в ретроспективном исследовании 111 больных с НАО, имеющих мутацию гена плазминогена [23]. Механизм действия этих препаратов изучен недостаточно. Возможно, что они уменьшают продукцию брадикинина.

Следует отметить, что снижение частоты обострений в цитируемых выше исследованиях достигалось также за счет отмены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, эстрогенсодержащих препаратов (контрацептивы, гормональная заместительная терапия) [21].

Таким образом, лечение НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора должно предусматривать обязательную отмену известных триггеров его обострений.

Перспективным направлением терапии является использование человеческих моноклональных антител против плазменного калликреина (ланаделумаб, Takhzygo®), зарегистрированных недавно за рубежом для лечения НАО с дефицитом  $C_1$ -ингибитора (подкожно 300 мг 1 раз в 2 нед, затем через 6 мес 1 раз в 4 нед). Вместе с тем результатов исследований этого препарата при НАО с нормальным уровнем

нем  $C_1$ -ингибитора в доступной нам литературе обнаружить не удалось.

## Клиническое наблюдение

Большая Б., 38 лет, кассир. Обратилась с жалобами на рецидивирующие отеки языка, губ, лица, кистей и стоп без крапивницы (рис. 2, см. на цветной вклейке), которые возникали в среднем 1 раз в месяц, нарастали и разрешались в течение 1–2 дней, не купировались приемом супрастина и глюкокортикоидов. Из анамнеза известно, что длительность заболевания составляет около 25 лет. Впервые отеки лица, гортани, конечностей и боли в животе появились в подростковом возрасте без видимой причины с частотой 1 раз в 6 мес. Обследовалась в стационаре по месту жительства, причина заболевания установлена не была. В течение последующего года отметила увеличение частоты возникновения периферических отеков и болей в животе.

Росла и развивалась нормально. Условия жизни хорошие.

В детстве перенесла ангины, позднее диагностирована желчнокаменная болезнь, выполнена холецистэктомия.

При сборе аллергологического анамнеза признаков пищевой, лекарственной, бытовой, эпидермальной, пыльцевой, грибковой сенсибилизации не выявлено.

Наследственность отягощена. У отца – отек языка, умер в 33 года. У родной сестры рецидивирующие отеки лица, языка, гортани, брюшной полости.

Гинекологический анамнез: 3 беременности и 3 родов. Ухудшения течения болезни во время беременности не отмечала.

Вредных привычек не имеет.

При дополнительном обследовании в клиническом и биохимическом анализах крови изменений не выявлено: общий иммуноглобулин Е 78,9 МЕ/мл (норма до 100 МЕ/мл), С-реактивный белок – 0,6 г/л. Копрограмма – без особенностей.

Уровень  $C_1$ -ингибитора крови – 0,247 г/л (норма – 0,21–0,43 г/л). Функциональная активность  $C_1$ -ингибитора – 97% (норма – 70–130%),  $C_4$  – 0,20 г/л (норма 0,1–0,4 г/л).

При молекулярно-генетическом исследовании мутаций гена SERPING1 не обнаружено. Найден патогенный вариант гена плазминогена: с988 А>G (p.Lys330Glu) в гетерозиготном состоянии.

Аналогичная мутация обнаружена у родной сестры (28 лет), у которой в течение последних 10 лет наблюдались отеки лица, языка, гортани, брюшной полости, резистентные к антигистаминным препаратам и глюкокортикоидам. Концентрация и функциональная активность  $C_1$ -ингибитора крови у нее в пределах нормы.

У 3 детей пациентки ангиоотекоток нет. Уровень и функциональная активность С-ингибитора у них – в пределах нормальных значений. У 2 детей при молекулярно-генетическом исследовании мутаций гена плазминогена не обнаружено. У третьего ребенка в возрасте 4 лет найдена мутация гена плазминогена: с988 А>G (p.Lys330Glu) в гетерозиготном состоянии без клинических симптомов.

На основании клинической картины заболевания и результатов молекулярно-генетического исследования пациентке Б. поставлен диагноз: НАО с нормальным уровнем  $C_1$ -ингибитора с преимущественным поражением лица, языка, гортани, абдоминальными атаками. Мутация гена плазминогена в гетерозиготном состоянии с988 А>G (p.Lys330Glu).

Аналогичный диагноз поставлен и второй больной – ее сестре (пациентка Т., 28 лет).

Для купирования ангиоотекоток назначен икатибант (Фиразир®) по 30 мг подкожно в область живота, для длитель-

ной профилактики – транексамовая кислота перорально по 1 г 3 раза в день. В настоящее время решается вопрос об обезпечении пациенток этими препаратами по месту жительства.

## Обсуждение

Особенностью описанного случая явилась поздняя постановка больным правильного диагноза (через 25 лет после начала болезни в первом случае, через 10 лет – во втором), семейный анамнез (наличие заболевания у 2 родных сестер, наличие мутации гена плазминогена без клинических симптомов у дочери одной из них), сочетание в клинической картине у пациентки и ее сестры ангиоотеков лица, языка, гортани и абдоминальных атак, наличие нечасто встречающейся мутации гена плазминогена. Клиническая картина и течение НАО у наших пациенток отличалась от описанного случая больной с ангиоотеком без дефицита C<sub>1</sub>-ингибитора, имеющей мутацию гена фактора XII [24]. Вероятно, это связано с различными мутациями генов, отвечающих за развитие болезни.

Обращает на себя внимание поздняя диагностика НАО с нормальным уровнем C<sub>1</sub>-ингибитора. Вероятно, причиной этого явились недостаточные знания врачами различных специальностей этого заболевания, а также отсутствие возможности провести развернутое генетическое обследование. В связи с вариабельностью течения болезни и непредсказуемостью ее атак после получения пациентками лекарственных препаратов планируется оценка клинической картины каждые 3–6 мес для коррекции лечения.

## Заключение

НАО с нормальным уровнем C<sub>1</sub>-ингибитора является редким и гетерогенным по течению заболеванием. Требуются дальнейшие исследования, которые позволят повысить качество его диагностики и лечения.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Binkley KE, Davis A 3rd. Clinical, biochemical, and genetic characterization of a novel estrogen-dependent inherited form of angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106(3):546-50. doi: 10.1067/mai.2000.108106
- Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356(9225):213-17. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02483-1
- Bork K, Gül D, Dewald G. Hereditary angio-oedema with normal C1 inhibitor in a family with affected women and men. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):542-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.2005.07048.x
- 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):1575-96. doi: 10.1111/all.13384
- Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: consensus of an international expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(Suppl. 1):S145-56. doi: 10.2500/aap.2012.33.3627
- Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1136-48. doi: 10.1056/NEJMra1808012
- Zuraw BL. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):884-5. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015
- Morgan BP. Hereditary angioedema – therapies old and new. *N Engl J Med.* 2010;363(6):581-3. doi: 10.1056/NEJMe1006450
- Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012;379(9814):474-81. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60935-5
- 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):1009-17. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.020
- Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2018;73(2):442-50. doi: 10.1111/all.13270
- Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019;74(12):2479-81. doi: 10.1111/all.13869.
- Wu MA, Perego F, Zanichelli A, Cicardi M. Angioedema Phenotypes: Disease Expression and Classification. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):162-9. doi: 10.1007/s12016-016-8541-z
- Wu E. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-with-normal-c1-inhibitor>
- Binkley KE. 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
- 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):1004-12. doi: 10.1111/all.12648
- Li HH, Busse P, Lumry WR, et al. Comparison of chromogenic and ELISA functional C1 inhibitor tests in diagnosing hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):200-5. doi: 10.1016/j.jaip.2014.08.002
- Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2012;168(3):303-7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04574.x
- Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immun Inflamm Dis.* 2017;5(1):29-36. doi: 10.1002/iid3.137
- Santucci S, Pham H, William Yang WH. HAE with normal C1-INH with inconsistent response to C1 Esterase Inhibitor Infusion but reliably responsive to Icatibant. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(Suppl. 2): abstract AB246. doi: 10.1016/j.jaci.2015.12.989
- Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy.* 2017;72(2):320-4. doi: 10.1111/all.13076
- Garcia JFB, Takejima P, Veronez CL, et al. Use of pdC1-INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1406-8. doi: 10.1016/j.jaip.2017.12.022
- 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):52. doi: 10.1186/s13023-020-1334-8
- Фомина Д.С., Бобрикова Е.Н., Сердотецкова С.А. Особенности диагностики и клинических подходов к ведению пациентов с наследственными ангиоотеками без дефицита ингибитора C1-эстеразы. Анализ клинической ситуации. *Российский аллергологический журнал.* 2020;17(1):58-65 [Fomina DS, Bobrikova EN, Serdotetskova SA. Features of diagnostics and clinical approaches to case management of patients with hereditary angioedema without C1 esterase inhibitor deficiency. Analysis of the clinical case. *Russ J Allergy.* 2020;17(1):58-65 (In Russ.)]. doi: 10.36691/RAJ.2020.17.1.006

Поступила 24.08.2020