

Михно В.А., Богомолова И.К.

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ C1-ИНГИБИТОРА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 672000, г. Чита, ул. Горького, 39А

Резюме. Наследственный ангионевротический отек относится к жизнеугрожающим, орфанным заболеваниям и характеризуется рецидивирующими отеками глубоких слоев дермы различной локализации. Он связан с дефицитом или снижением функции C1-ингибитора или не зависит от него. Нарушения в генах *SERPING1*, *FXII*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* и *HS3ST6* приводят к формированию наследственного ангионевротического отека. Некоторые из этих генов участвуют в метаболизме брадикинина, другие влияют на проницаемость эндотелия. В общей сложности нами выявлено 1 078 статей, 40 из которых включены в обзор. Обзор подчеркивает важность дальнейшего исследования молекулярных особенностей данного заболевания и методов лечения.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, рецидивирующий отек, брадикинин, C1-ингибитор, система комплемента

Mikhno V.A., Bogomolova I.K.

HEREDITARY ANGIOEDEMA WITH NORMAL LEVELS OF C1-INHIBITOR

Chita Sate Medical Academy, 39A, Gorky str., Chita, Russia, 672000

Abstract. Hereditary angioedema refers to life-threatening, orphan diseases and is characterized by recurrent edema in deep dermis of various localization. It is associated with a deficiency or decrease in C1-inhibitor function or does not depend on it. Genetic variants in the *SERPING1*, *FXII*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, and *HS3ST6* genes lead to hereditary angioedema. Some of these genes are involved in the metabolism of bradykinin, others influence the permeability of the endothelium. In total, we identified 1078 articles, 40 of which are included in the review. This review emphasizes the importance of further research of the molecular features of these diseases and, treatment.

Key words: hereditary angioedema, recurrent edema, bradykinin, C1-inhibitor, complement system

Ангионевротический отек – локализованная повышенная проницаемость кровеносных сосудов, приводящая к отеку дермы, подкожной клетчатки, слизистых оболочек и подслизистых тканей. К основным биологически активным веществам, вызывающим ангионевротический отек, относят гистамин и брадикинин [1].

Наследственный ангионевротический отек (НАО) представляет собой очень редкое, жизнеугрожающее, генетическое заболевание, тип наследования аутосомно-доминантный. Для НАО характерно возникновение рецидивирующих отеков дермы, подкожной жировой клетчатки, слизистых оболочек, подслизистого слоя, при этом локализация и длительность отеков значительно варьируют (отёк может длиться несколько часов или несколько дней). Заболевание относится к первичным иммунодефицитам без инфекционного синдрома, в патогенезе ведущее значение имеет патология системы комплемента [2].

В зависимости от причины различают следующие виды НАО:

1. НАО, обусловленный дефицитом C1-ингибитора (C1-INH).
2. НАО, возникающий вследствие нарушения функции C1-INH.
3. НАО отек с нормальным уровнем C1-INH, включает в себя НАО, развивающийся из-за мутации в факторе свертываемости крови XII (НАО-FXII); НАО, вызванный мутацией в гене ангиопозтина-1 (НАО-ANGPT1); НАО, индуцируемый мутацией плазминогена (НАО-PLG); НАО, связанный с патологией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (НАО-иАПФ), мутации кининогена 1 (KNG1), миоферлина (MYOF), гепарансульфата глюкозамина 3-О-сульфотрансферазы 6 (HS3OST6);

НАО с неустановленной причиной (генетические нарушения не выявлены, НАО-UNK) [2, 3, 4].

НАО необходимо дифференцировать с ангионевротическим отеком, обусловленным приобретенным дефицитом C1-INH [1, 3, 5, 6, 7].

НАО относится к брадикинин-опосредованным отекам. Воздействие триггера, чаще всего механическое воздействие, приводит к активации XII фактора свертывания крови (FXII активируется при контакте с отрицательно заряженными поверхностями). Активный XII фактор свертываемости крови преобразует прекалликреин в активный калликреин плазмы. Активный калликреин расщепляет высокомолекулярный кининоген с высвобождением небольшого, короткоживущего вазоактивного пептида брадикинина. C1-INH тормозит действие активного XII фактора свертывания крови и активацию калликреина плазмы. Снижение содержания или активности C1-INH приводит к нарушению равновесия брадикининообразующих ферментов и повышенному образованию брадикинина [8]. Брадикинин, активируя рецепторы брадикинина B2, вызывает расширение сосудов, а стимулирующее влияние брадикинина на синтез оксида азота и простагличина, способствуя повышению проницаемости сосудистой стенки и пропотеванию плазмы во внеклеточное пространство, приводит к образованию отека [3, 8, 9, 10].

Клинически НАО проявляется рецидивирующими отеками, в том числе и верхних дыхательных путей с явлениями острой дыхательной недостаточности, рецидивирующими болями в животе, возможно развитие продромального симптома в виде маргинальной эритемы. Возникновение приступа часто непредсказуемо, тем не менее, в качестве провоцирующих факторов отмечены стресс, травма, инвазивные процедуры, инфекционные заболевания, употребление наркотических средств, переутомление, физическая активность, приём ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или дипептидилпептидазы IV, повышенные уровни экзогенного эстрогена вследствие приема оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии или эндогенного эстрогена во время беременности или менструального цикла [10, 11]. Для НАО характерно медленное, в течение 12-36 часов формирование бледных, не зудящих, плотных отеков, при надавливании на которые не остается ямки. Отек может быть асимметричным, в виде отека одной руки, ступни, глаза, стенки кишечника и т. д. [3, 12, 13]. Во время приступа отсутствует адекватный ответ на антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды и адреналин, а саморазрешение процесса происходит в течение 2–5 суток [3, 14]. Выраженность симптомов НАО колеблется от бессимптомных случаев до еженедельных тяжелых и угрожающих жизни приступов [3, 15]. Возраст манифестации заболевания зависит от патогенетического варианта НАО. При дефиците или снижении функции C1-ингибитора первые симптомы возникают в возрасте 4-11 лет у большинства пациентов [3, 16], тогда как для НАО, не зависящего от C1-ингибитора, характерно появление симптомов в возрасте 20-30 лет [3, 17].

Для диагностики НАО необходимо определение уровня и функциональной активности C1-INH, содержания C4 компонента системы комплемента. У большинства пациентов с НАО регистрируется снижение концентрации и/или функциональной активности C1-INH. Возможны случаи снижения активности C1-INH на фоне нормального или даже повышенного уровня C1-ингибитора. При абсолютном или относительном дефиците C1-INH наблюдается снижение содержания C4 компонента комплемента.

НАО, зависящий от C1-ингибитора, составляет около 99% случаев всех НАО, распространенность его в мире колеблется от 1:10 000 до 1:50 000, не зависит от расы и пола [1, 3, 18]. НАО без дефицита C1-INH встречается примерно в 1% случаев от всех НАО, встречается реже чем 1:100 000, распространенность точно неизвестна [3, 5]. Например, есть данные по распространенности НАО-FXII в Германии, которая составляет 1:400 000 [17]. В литературе упоминаются 452 пациента из 186 семей с НАО-FXII, 146 пациентов из 33 семей с НАО-PLG, четыре пациента из одной семьи с НАО-ANGPTI, шесть пациентов из одной семьи с мутацией в гене KNG1, три пациента из одной семьи с мутацией MYOF, четыре пациента из одной семьи с мутацией в гене HS3OST6 [3, 5]. У женщин НАО без дефицита C1-INH встречается чаще, чем у мужчин (1:3 – 1:13). НАО без дефицита C1-INH характеризуется более легким течением, случаи асфиксии описаны у 5 пациентов из 615 [17, 19].

Наиболее изученным подтипом НАО, не зависящим от C1-INH, является НАО-FXII, имеющий

аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. Описано 4 генетических мутации, расположенные в 9-м экзоне гена FXII: с.983C>A//G, р.Thr309Lys//Arg, делеция 72 нуклеотидов (с.971_1018+24del72), дупликация 18 нуклеотидов (с.892_909dup) [3]. Мутации с.983C>A//G и р.Thr309Lys//Arg приводят к повышению чувствительности XII фактора свертываемости крови к активации плазмином и аутоактивации профермента FXII, что способствует гиперпродукции брадикинина кининкаликкреиновой системой. Пациенты с гомозиготным генотипом миссенс мутации гена XII фактора свертываемости крови с.983C>A (р.Tr328Lys) имеют более тяжелые клинические проявления заболевания [17, 20]. Развитие ангионевротического отека провоцирует повышение уровня эстрогенов (прием оральных контрацептивов, беременность, заместительная гормональная терапия), прием ингибиторов анитензинпревращающего фермента. [17, 21, 22]. Отличительной особенностью НАО-FXII является отсутствие маргинальной эритемы как продромального симптома [10, 13]. Клинически НАО-FXII проявляется плотными отеками с преимущественным расположением на лице или только на губах, языке, но возможна локализация на конечностях, в области гениталий, шеи, ушей. При НАО-FXII возможно формирование кровоизлияния в области отека через 1-2 дня после возникновения самого отека [17].

Плазминоген – профермент, из которого образуется белок плазмин [23]. Немецкие исследователи выявили мутацию плазминогена с.988A>G, ведущую к замене аминокислоты Lys на аминокислоту Glu в 330-м положении по белку (р.K330E), что приводит к увеличению функциональной активности плазминогена [24] и повышению высвобождения брадикинина путем прямого расщепления высокомолекулярного кининогена. Таким образом, образование брадикинина происходит в обход системы FXII / калликреин [6]. К особенностям клинической картины НАО-PLG относится более частое развитие изолированного отека языка. У пациентов с НАО-PLG отмечено повышение уровня D-димера (продукта распада фибрина) до значительных цифр во время приступов и в меньшей степени в бессимптомный период [25]. Konrad Bork с коллегами установили слабое влияние эстрогенов на возникновение приступов при НАО-PLG по сравнению с НАО-FXII. Отмечено, что только у 6 (14%) из 43 женщин с НАО-PLG прием оральных контрацептивов провоцировал развитие клинической картины НАО, тогда как во время беременности симптомов не отмечалось. Прием антифибринолитиков пациентами с НАО-PLG способствовал уменьшению приступов отеков [26, 27].

В 2018 году открыта мутация в гене ангиопоэтина-1 в экзоне 2 (с.807G>T, р.Ala119Ser [A119S]), которая приводит к нарушению стимуляции фактор роста эндотелия сосудов на эндотелиальные клетки, что вызывает повышение проницаемости кровеносных сосудов [28, 29]. Мутация имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Клиническая картина не отличается от НАО-FXII и НАО-PLG. В большинстве случаев отек развивался без воздействия триггерных факторов, редко провоцирующим фактором выступало механическое воздействие (травма, длительное давление) [17].

В 2019 году выявлена мутация в гене кининогена 1 в экзоне 10 с.1136 T>A, р.M379K [Met379Lys]) [30]. Данная мутация приводит к образованию аберрантного брадикинина, который является функционально активным и обладает увеличенным периодом полураспада. Следовательно, у пациентов с НАО-KNG1, наблюдается повышенная активность брадикинина [31]. Клиническая картина и возраст манифестации заболевания (в среднем 35 лет) не отличаются от описанных выше. К провоцирующим факторам относят оральные контрацептивы, беременность и механическое воздействие.

Установленная в 2020 г. мутация в 7-м экзоне гена MYOF (с. 651 G>T, р.Arg217Ser) обеспечивает нарушение продукции белка миоферлина, который участвует в передаче сигнала фактора роста эндотелия сосудов, в результате повышается проницаемость сосудов [32].

В 2021 г. определена мутация в 2-м экзоне гена HS3OST6 (с. 430 A>T, р. Thr144Ser), что приводит к нарушению синтеза гепарансульфата и повышению проницаемости сосудов [5].

Лечение НАО включает в себя купирование приступов и их профилактику. У пациентов с недостаточностью C1-INH используют концентрат C1-INH или рекомбинантный C1-INH (руконест), ингибитор калликреина (экаллантин) или ингибитор рецепторов B2 к брадикинину (икатибант) [1, 21, 33]. Для долгосрочной профилактики применяют аттенуированные андрогены, концентрат или рекомбинантный C1-INH [34], подкожное введение моноклональных антител к калликреину

(ланаделумаб) [9, 34, 35, 36]. Craig T. с коллегами показали эффективность моноклональных антител типа IgG4 к FXIIa (гарадацимаб) в профилактике обострений у больных с дефицитом C1-INH [36].

Для лечения НАО с нормальным уровнем C1-INH не одобрено специальных методов лечения, современные терапевтические тактики включают принципы лечения, эффективно используемые у пациентов с НАО, зависимым от C1-ингибитора [17]. Пациентам НАО исключают прием эстрогенсодержащих препаратов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Для купирования приступов используют блокаторы брадикининовых В2-рецепторов (икатибант) [17]. В исследованиях Veronez C.L. с соавторами и Vova M. описано снижение продолжительности и интенсивности приступов у женщин с НАО-FXII, принимавших икатибант [37, 38]. У пациентов, использовавших внутривенный C1-ингибитор с профилактической целью перед хирургическими, стоматологическими вмешательствами, родами, фиброгастродуоденоскопией развития приступа не отмечалось [37]. У пациентов НАО с нормальным уровнем C1-INH возможно применение Ланаделумаба – моноклонального антитела IgG1, полученного из рекомбинантных клеток яичников китайского хомяка. Препарат связывает калликреин плазмы с высокой аффинностью и селективностью [8].

Таким образом, по данным литературы отмечено неравномерное распределение различных типов НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора в разных странах, при этом распространенность в России неизвестна [17, 39, 40]. Вероятно, это связано с трудностью диагностики, обусловленной менее тяжелым течением и саморазрешением обострения через 2–5 дней, что может маскировать отсутствие ответа на антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды, недоступностью молекулярно-генетического исследования вследствие воздействия различных социально-экономических факторов. Необходимо продолжение изучения патогенетических механизмов и особенностей клинического течения НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора для разработки эффективной и доступной диагностики, оптимальной терапии острого приступа и схем профилактического лечения.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Исследование не имело финансовой поддержки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов.

Михно В.А. – 70% (разработка концепции, анализ литературы по теме исследования, техническое редактирование, написание текста статьи).

Богомолова И.К. – 30% (научное редактирование, утверждение окончательного текста статьи).

Материалы статьи соответствуют научным специальностям:

3.1.18. Внутренние болезни.

3.2.7. Аллергология и иммунология.

Список литературы:

- Осипова В.В., Осипова Г.Л. Наследственный ангионевротический отек: позиция ЕААСI (2017 г.). Астма и аллергия. 2018. 2. 17-20.
- Собко Е.А., Демко И.В., Соловьева И.А. и соавт. Сложный пациент в практике врача: наследственный ангионевротический отек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. 5 (1). 50-53. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-50-53.
- Гурьянова И.Е. Врожденный ангионевротический отек: молекулярные основы формирования, механизмы развития, особенности клинических проявлений, патогенетическая терапия. Лабораторная диагностика. Восточная Европа. 2021. 10 (4). 502-516. DOI 10.34883/PI.2021.10.4.011.
- Caccia S., Suffritti C., Carzaniga T. et al. Intermittent C1-Inhibitor Deficiency Associated with Recessive Inheritance: Functional and Structural Insight. Sci Rep. 2018 Jan. 8 (1). 977. doi: 10.1038/s41598-017-16667-w.
- Bork K., Wulff K., Möhl B.S. et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. J Allergy Clin Immunol. 2021. Oct. 148 (4). 1041-1048. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.011.

6. Hintze S., Möhl B.S., Beyerl J. et al. Mutant plasminogen in hereditary angioedema is bypassing FXII/kallikrein to generate bradykinin. *Front Physiol.* 2023. Jan. 13. 1090732. DOI: 10.3389/fphys.2022.1090732.
7. Ren Z., Zhao S., Li T., Wedner H.J., Atkinson J.P. Insights into the pathogenesis of hereditary angioedema using genetic sequencing and recombinant protein expression analyses. *J Allergy Clin Immunol.* 2023. 151(4). 1040-1049. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.11.027.
8. Petkova E., Yordanova V., Staevska M., Valerieva A. Safety Aspects and Rational Use of Lanadelumab Injections in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE): Clinical Insights. *Drug Healthc Patient Saf.* 2022 Dec. 14. 195-210. DOI: 10.2147/DHPS.S345443.
9. Marceau F., Bachelard H., Bouthillier J. et al. Bradykinin receptors: Agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol.* 2020 Feb. 82. 106305. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106305.
10. Petersen R.S., Fijen L.M., Levi M., Cohn D.M. Hereditary Angioedema: The Clinical Picture of Excessive Contact Activation. *Semin Thromb Hemost.* 2022 Nov 23. DOI: 10.1055/s-0042-1758820.
11. Varandas C., Esteves Caldeira L., Silva S.L. et al. Hereditary angioedema: 24 years of experience in a Portuguese Reference Center. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022 Dec 14. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.278.
12. Mansi M., Zanichelli A., Coerezza A. et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med.* 2015. May. 277 (5). 585-93. DOI: 10.1111/joim.12304.
13. Leibovich-Nassi I., Reshef A., Somech R., Golander H. Prodromes as predictors of hereditary angioedema attacks. *Allergy.* 2022 Apr. 77 (4). 1309-1312. DOI: 10.1111/all.15215.
14. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014 May. 69 (5). 602-616. DOI: 10.1111/all.12380.
15. Ferrara A.L., Bova M., Petraroli A. et al. Hereditary angioedema attack: what happens to vasoactive mediators? *Int Immunopharmacol.* 2020 Jan. 78. 106079. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106079.
16. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H.J. et al. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy.* 2018 Oct. 8. 42. DOI: 10.1186/s13601-018-0229-4.
17. 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. Oct. 15 (1). 289. DOI: 10.1186/s13023-020-01570-x.
18. Zanichelli A., Farkas H., Bouillet L. et al. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021 Aug. 61(1). 77-83. DOI: 10.1007/s12016-021-08855-4.
19. Minafra F.G., Gonçalves T.R., Alves T.M., Pinto J.A. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2022. Feb. 62 (1). 232-239. DOI: 10.1007/s12016-021-08897-8.
20. Clermont A. Identification of novel potent oral Factor XIIa inhibitors that block kallikrein kinin system activation in a preclinical model of angioedema. Conference session presented at: EAACI Hybrid Congress. Prague. 2022. 1–3 July.
21. Kulkarni M., Travers J.B., Rohan C. High Estrogen States in Hereditary Angioedema: a Spectrum. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021. Jun. 60 (3). 396-403. DOI: 10.1007/s12016-021-08863-4.
22. Gompel A., Fain O., Boccon-Gibod I., Gobert D., Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol.* 2020 Jan. 78. 106080. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106080.
23. Joseph K., Tholanikunnel B.G., Bygum A., Ghebrehwet B., Kaplan A.P. Factor XII-independent activation of the bradykinin-forming cascade: Implications for the pathogenesis of hereditary angioedema types I and II. *J Allergy Clin Immunol.* 2013 Aug. 132 (2). 470-475. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.026.

24. 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*. 2018. Mar. 498 (1). 193-198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060.
25. Márkus B., Veszeli N., Temesszentandrás G., Farkas H., Kalabay L. Serum fetuin-A, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2019. Mar. 14 (1). 67. DOI: 10.1186/s13023-019-0995-7.
26. Bork K., Wulff K., Witzke G. et al. Gene Mutations Linked to Hereditary Angioedema in Solitary Angioedema Patients With Normal C1 Inhibitor. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023. Aug. 11 (8). 2441-2449. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.01.051.
27. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L. et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018. Feb. 73 (2). 442-450. DOI: 10.1111/all.13270.
28. D'Apolito M., Santacroce R., Colia A.L. et al. Angiopoietin-1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2019. May. 49 (5). 626-635. DOI: 10.1111/cea.13349.
29. Singh U., Bernstein J.A. Determining biomarkers for evaluation and diagnosis of hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy*. 2022. Oct. 12 (10). e12202. DOI: 10.1002/clt2.12202.
30. 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. Dec. 74 (12). 2479-2481. DOI: 10.1111/all.13869.
31. Margaglione M., D'Apolito M., Santacroce R., Maffione A.B. Hereditary angioedema: Looking for bradykinin production and triggers of vascular permeability. *Clin Exp Allergy*. 2019. Nov. 49 (11). 1395-1402. DOI: 10.1111/cea.13506.
32. Ariano A., D'Apolito M., Bova M. et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020 Nov. 75 (11). 2989-2992. DOI: 10.1111/all.14454.
33. Fijen L.M., Riedl M.A., Bordone L. et al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2022 Mar 17. 386 (11). 1026-1033. DOI: 10.1056/NEJMoa2109329.
34. Fijen L.M., Petersen R.S., Meijers J.C.M. et al. The Influence of Plasma Prekallikrein Oligonucleotide Antisense Therapy on Coagulation and Fibrinolysis Assays: A Post-hoc Analysis. *Thromb Haemost*. 2022 Dec. 122 (12). 2045-2049. DOI: 10.1055/a-1926-2367.
35. Banerji A., Riedl M.A., Bernstein J.A. et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov. 27. 320 (20). 2108-2121. DOI: 10.1001/jama.2018.16773.
36. Craig T., Magerl M., Levy D.S. et al. Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2022 Mar 5. 399 (10328). 945-955. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02225-X.
37. Veronez C.L., Moreno A.S., Constantino-Silva R.N. et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018 Jul-Aug. 6 (4). 1209-1216. e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.025.
38. Bova M., Suffritti C., Bafunno V. et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy*. 2020 Jun. 75 (6). 1394-1403. DOI: 10.1111/all.14160.
39. Cao Y., Liu S., Zhi Y. The natural course of hereditary angioedema in a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis*. 2020 Sep 22. 15 (1). 257. DOI: 10.1186/s13023-020-01526-1.
40. Jung J.W., Suh D.I., Park H.J. et al. Clinical Features of Hereditary Angioedema in Korean Patients: A Nationwide Multicenter Study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2018. 176 (3-4). 272-279. DOI: 10.1159/000488350.

References:

1. Osipova V.V., Osipova G.L. Hereditary Angioedema: Standpoint EAACI (2017). *Asthma and Allergies*. 2018. 2. 17-20. in Russian.
2. Sobko E.A., Demko I.V., Solovieva I.A. et al. Complex clinical case: hereditary angioedema. *Russian Medical Inquiry*. 2021. 5 (1). 50–53. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-50-53.
3. Guryanova I.E. Congenital Angioedema: Molecular Basis of Formation, Mechanisms of Development, Features of Clinical Manifestations, Pathogenetic Therapy. *Laboratory Diagnostics. Eastern Europe*. 2021. 10 (4). 502-516. DOI 10.34883/PI.2021.10.4.011. in Russian.
4. Caccia S., Suffritti C., Carzaniga T. et al. Intermittent C1-Inhibitor Deficiency Associated with Recessive Inheritance: Functional and Structural Insight. *Sci Rep*. 2018 Jan. 8 (1): 977. doi: 10.1038/s41598-017-16667-w.
5. Bork K., Wulff K., Möhl B.S. et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol*. 2021. Oct. 148 (4). 1041-1048. DOI: 10.1016/j.jaci.2021.01.011.
6. Hintze S., Möhl B.S., Beyerl J. et al. Mutant plasminogen in hereditary angioedema is bypassing FXII/kallikrein to generate bradykinin. *Front Physiol*. 2023. Jan. 13. 1090732. DOI: 10.3389/fphys.2022.1090732.
7. Ren Z., Zhao S., Li T., Wedner H.J., Atkinson J.P. Insights into the pathogenesis of hereditary angioedema using genetic sequencing and recombinant protein expression analyses. *J Allergy Clin Immunol*. 2023. 151 (4). 1040-1049.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.11.027.
8. Petkova E., Yordanova V., Staevska M., Valerieva A. Safety Aspects and Rational Use of Lanadelumab Injections in the Treatment of Hereditary Angioedema (HAE): Clinical Insights. *Drug Healthc Patient Saf*. 2022 Dec. 14. 195-210. DOI: 10.2147/DHPS.S345443.
9. Marceau F., Bachelard H., Bouthillier J. et al. Bradykinin receptors: Agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol*. 2020 Feb. 82. 106305. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106305.
10. Petersen R.S., Fijen L.M., Levi M., Cohn D.M. Hereditary Angioedema: The Clinical Picture of Excessive Contact Activation. *Semin Thromb Hemost*. 2022 Nov 23. DOI: 10.1055/s-0042-1758820.
11. Varandas C., Esteves Caldeira L., Silva S.L. et al. Hereditary angioedema: 24 years of experience in a Portuguese Reference Center. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022 Dec 14. DOI: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.278.
12. Mansi M., Zanichelli A., Coerezza A. et al. Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J Intern Med*. 2015. May. 277 (5). 585-93. DOI: 10.1111/joim.12304.
13. Leibovich-Nassi I., Reshef A., Somech R., Golander H. Prodromes as predictors of hereditary angioedema attacks. *Allergy*. 2022 Apr. 77 (4). 1309-1312. DOI: 10.1111/all.15215.
14. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May. 69 (5). 602-616. DOI: 10.1111/all.12380.
15. Ferrara A.L., Bova M., Petraroli A. et al. Hereditary angioedema attack: what happens to vasoactive mediators? *Int Immunopharmacol*. 2020 Jan. 78. 106079. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106079.
16. Zanichelli A., Magerl M., Longhurst H.J. et al. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin Transl Allergy*. 2018 Oct. 8. 42. DOI: 10.1186/s13601-018-0229-4.
17. 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. Oct. 15 (1). 289. DOI: 10.1186/s13023-020-01570-x.
18. Zanichelli A., Farkas H., Bouillet L. et al. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Aug. 61 (1). 77-83. DOI: 10.1007/s12016-021-08855-4.

19. Minafra F.G., Gonçalves T.R., Alves T.M., Pinto J.A. The Mortality from Hereditary Angioedema Worldwide: a Review of the Real-World Data Literature. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022. Feb. 62 (1). 232-239. DOI: 10.1007/s12016-021-08897-8.
20. Clermont A. Identification of novel potent oral Factor XIIa inhibitors that block kallikrein kinin system activation in a preclinical model of angioedema. Conference session presented at: EAACI Hybrid Congress. Prague. 2022. 1–3 July.
21. Kulkarni M., Travers J.B., Rohan C. High Estrogen States in Hereditary Angioedema: a Spectrum. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. Jun. 60 (3). 396-403. DOI: 10.1007/s12016-021-08863-4.
22. Gompel A., Fain O., Boccon-Gibod I., Gobert D., Bouillet L. Exogenous hormones and hereditary angioedema. *Int Immunopharmacol*. 2020 Jan. 78. 106080. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.106080.
23. Joseph K., Tholanikunnel B.G., Bygum A., Ghebrehiwet B., Kaplan A.P. Factor XII-independent activation of the bradykinin-forming cascade: Implications for the pathogenesis of hereditary angioedema types I and II. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Aug. 132 (2). 470-475. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.03.026.
24. 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*. 2018. Mar. 498 (1). 193-198. DOI: 10.1016/j.bbrc.2017.12.060.
25. Márkus B., Veszeli N., Temesszentandrás G., Farkas H., Kalabay L. Serum fetuin-A, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis*. 2019. Mar. 14 (1). 67. DOI: 10.1186/s13023-019-0995-7.
26. Bork K., Wulff K., Witzke G. et al. Gene Mutations Linked to Hereditary Angioedema in Solitary Angioedema Patients With Normal C1 Inhibitor. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023. Aug. 11 (8). 2441-2449. DOI: 10.1016/j.jaip.2023.01.051.
27. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L. et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018. Feb. 73 (2). 442-450. DOI: 10.1111/all.13270.
28. D'Apolito M., Santacrose R., Colia A.L. et al. Angiopoietin-1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2019. May. 49 (5). 626-635. DOI: 10.1111/cea.13349.
29. Singh U., Bernstein J.A. Determining biomarkers for evaluation and diagnosis of hereditary angioedema. *Clin Transl Allergy*. 2022. Oct. 12 (10). e12202. DOI: 10.1002/clt2.12202.
30. 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. Dec. 74 (12). 2479-2481. DOI: 10.1111/all.13869.
31. Margaglione M., D'Apolito M., Santacrose R., Maffione A.B. Hereditary angioedema: Looking for bradykinin production and triggers of vascular permeability. *Clin Exp Allergy*. 2019. Nov. 49 (11). 1395-1402. DOI: 10.1111/cea.13506.
32. Ariano A., D'Apolito M., Bova M. et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*. 2020 Nov. 75 (11). 2989-2992. DOI: 10.1111/all.14454.
33. Fijen L.M., Riedl M.A., Bordone L. et al. Inhibition of Prekallikrein for Hereditary Angioedema. *N Engl J Med*. 2022 Mar 17. 386 (11). 1026-1033. DOI: 10.1056/NEJMoa2109329.
34. Fijen L.M., Petersen R.S., Meijers J.C.M. et al. The Influence of Plasma Prekallikrein Oligonucleotide Antisense Therapy on Coagulation and Fibrinolysis Assays: A Post-hoc Analysis. *Thromb Haemost*. 2022 Dec. 122 (12). 2045-2049. DOI: 10.1055/a-1926-2367.
35. Banerji A., Riedl M.A., Bernstein J.A. et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Nov. 27. 320 (20). 2108-2121. DOI: 10.1001/jama.2018.16773.
36. Craig T., Magerl M., Levy D.S. et al. Prophylactic use of an anti-activated factor XII monoclonal antibody, garadacimab, for patients with C1-esterase inhibitor-deficient hereditary angioedema: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2022 Mar 5. 399 (10328). 945-955. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02225-X.

37. Veronez C.L., Moreno A.S., Constantino-Silva R.N. et al. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Jul-Aug. 6 (4). 1209-1216. e8. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.09.025.
38. Bova M., Suffritti C., Bafunno V. et al. Impaired control of the contact system in hereditary angioedema with normal C1-inhibitor. *Allergy.* 2020 Jun. 75 (6). 1394-1403. DOI: 10.1111/all.14160.
39. Cao Y., Liu S., Zhi Y. The natural course of hereditary angioedema in a Chinese cohort. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 22. 15 (1). 257. DOI: 10.1186/s13023-020-01526-1.
40. Jung J.W., Suh D.I., Park H.J. et al. Clinical Features of Hereditary Angioedema in Korean Patients: A Nationwide Multicenter Study. *Int Arch Allergy Immunol.* 2018. 176 (3-4). 272-279. DOI: 10.1159/000488350.