

Принципы диагностики и лечения наследственного ангионевротического отека (обзор литературы)

Н.Б.Кузьменко, С.А.Дибирова, Т.В.Варламова, Е.В.Райкина, Е.А.Викторова, А.Ю.Щербина

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – редкое, часто угрожающее жизни первичное иммунодефицитное состояние, обусловленное нарушениями в системе комплемента и проявляющееся рецидивирующими отеками. Наиболее частой причиной НАО является генетически обусловленное снижение количества и/или функции С1-ингибитора. Мутации, приводящие к НАО, обычно локализованы в гене *SERPING1* и в гене, кодирующем фактор свертывания крови XII; в некоторых случаях определить генетический дефект не представляется возможным. Провоцирующими факторами развития отеков могут быть хирургические вмешательства, травмы, стресс и другие факторы. Характерным признаком отеков является отсутствие терапевтического эффекта от применения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов. В лечении обострений и для профилактики рецидивов НАО в настоящее время в России используют антифибринолитические препараты и свежезамороженную плазму, а также препараты аттенуированных андрогенов. Однако эффективность такой терапии для купирования тяжелых отеков крайне низкая, также существует риск развития нежелательных явлений. В мировой практике для купирования приступов используют ряд препаратов, действующих как на начальные (концентраты С1-ингибитора, физиологическим способом восполняющие его недостаток), так и на конечные (например, ингибитор брадикининового пути икатибант) звенья патогенеза отека. На сегодняшний день в России зарегистрирован только один концентрат С1-ингибитора, который можно использовать как для купирования обострений, так и для профилактики их развития – Беринерт® (“CSL Behring GmbH”, Германия). Обеспечение пациентов с НАО специфическими препаратами для купирования приступов и ранней профилактики обострений крайне важно для благоприятного прогноза заболевания.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, С1-ингибитор, брадикинин, калликреин, лечение, концентрат С1-ингибитора

Для цитирования: Кузьменко Н.Б., Дибирова С.А., Варламова Т.В., Райкина Е.В., Викторова Е.А., Щербина А.Ю. Принципы диагностики и лечения наследственного ангионевротического отека. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1): 54–60. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-54-60

Principles of diagnosis and treatment of hereditary angioedema (Review of literature)

N.B.Kuzmenko, S.A.Dibirova, T.V.Varlamova, E.V.Raikina, E.A.Viktorova, A.Yu.Shcherbina

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, often life threatening primary immunodeficiency, caused by disorders in the complement system and manifesting by recurrent swelling attacks. The most incident cause of HAE is genetically determined decrease in the content of C1 inhibitor or in its function. Mutations leading to HAE are usually located in the *SERPING1* gene and in the gene encoding coagulation factor XII; in some cases it is impossible to identify the genetic defect. Surgical procedures, traumas, stress, and other factors can provoke the development of swelling attacks. A characteristic sign of swelling attacks is the absence of therapeutic effect of antihistamines and corticosteroids. Antifibrinolytics, fresh frozen plasma, and attenuated androgens are now used in Russia for therapy and prevention of HAE recurrence. However, the efficacy of this therapy for the treatment of severe swelling attacks is extremely low and it is fraught with a risk of side effects. Drugs targeted to initial (C1 inhibitor concentrate, physiologically replacing its deficit) and final (icatibant – bradykinin pathway inhibitor) stages of angioedema pathogenesis are used for the treatment of swelling attacks in the world practice. By today only one C1 inhibitor concentrate – Beriner® (“CSL Behring GmbH”, Germany) is registered in Russia. It can be used for the treatment of acute

Для корреспонденции:

Кузьменко Наталья Борисовна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом оптимизации лечения иммунодефицитов Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5511
E-mail: plunge@list.ru

Статья поступила 25.01.2016 г., принята к печати 21.03.2016 г.

For correspondence:

Natalya B. Kuzmenko, MD, PhD, Head of the Department of Optimization of Treatment of Immunodeficiencies, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 5511
E-mail: plunge@list.ru

The article was received 25.01.2016, accepted for publication 21.03.2016

swelling attacks and for their prevention. Use of specific drugs for the treatment of acute swelling attacks and for their early prevention in HAE patients is extremely important for a favorable prognosis of the disease.

Key words: hereditary angioedema, C1 inhibitor, bradykinin, kallikrein, treatment, C1 inhibitor concentrate

For citation: Kuzmenko N.B., Dibirova S.A., Varlamova T.V., Raikina E.V., Viktorova E.A., Shcherbina A.Yu. Principles of diagnosis and treatment of hereditary angioedema. *Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr. (Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology)*. 2016; 15(1): 54–60. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-54-60

Наследственный ангионевротический отек (НАО) – хроническое генетически обусловленное заболевание, характеризующееся рецидивирующими отеками различной локализации и относящееся к первичным иммунодефицитным состояниям (ПИДС), а именно – к дефектам системы комплемента [1].

Впервые болезнь описал в 1876 г. J.Milton [2], однако только в 60-х годах XX века возникло понимание патогенеза этого состояния: в 1963 г. V.Donaldson и R.Evans [3] опубликовали статью об обнаружении дефицита C1-ингибитора у больных с наследственной формой ангионевротического отека. Самим названием «ангионевротический отек» мы обязаны немецкому врачу Н.Quincke, который использовал этот термин впервые в 1882 г. [4], чтобы подчеркнуть роль эмоционального стресса или раздражимости в генезе заболевания, и чьим именем впоследствии было названо заболевание. Интерес представляет тот факт, что, несмотря на повсеместное в российской медицине использование термина «отек Квинке», как правило, при постановке этого диагноза подразумевается аллергическая природа отека, а не дефект C1-ингибитора, что, возможно, связано с низкой информированностью аллергологов и других специалистов о данном заболевании.

Почему так важно проводить грань между аллергическим отеком и НАО? Как известно, основной медиатор аллергического отека – гистамин, в связи с этим в лечении таких состояний закономерно применяют антигистаминные препараты и глюкокортикостероиды. В патогенезе НАО гистамин не играет никакой роли. В связи с этим терапия глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами абсолютно неэффективна при НАО и нередко приводит лишь к потере времени при острых угрожающих жизни отеках, которые развиваются в области дыхательных путей.

Патогенез и классификация НАО

Наиболее частой причиной НАО является генетически обусловленное снижение количества и/или функции белка, ингибирующего C1-компонент комплемента – C1-ингибитора.

C1-ингибитор – это гликопротеин, относящийся к семейству сериновых протеаз и вырабатывающийся преимущественно в гепатоцитах; в небольших количествах он может синтезироваться активированными моноцитами, мегакариоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами [5].

C1-ингибитор является главным регулятором классического пути активации комплемента через инактивацию его C1r- и C1s-компонентов. Кроме того, он регулирует активацию лектинового пути активации комплемента через инактивацию C1s-подобной протеазы, известной как маннан-связывающая протеаза 2 (MASP2). C1-ингибитор также ингибирует активацию альтернативного пути комплемента, обратимо связываясь с C3b-компонентом комплемента [6].

И наконец, C1-ингибитор ответственен за ингибирование калликреина и фактора свертывания крови XIIa (FXIIa) – основного регулятора контактной системы активации коагуляции. C1-ингибитор *in vitro* инактивирует несколько других протеаз, в частности плазмин и тканевый активатор плазминогена, хотя играет не главную роль в их инактивации [7]. Основной причиной дилатации и повышения проницаемости сосудов при НАО является избыток брадикинина, как следствие избыточного протеолиза высокомолекулярного кининогена калликреином в отсутствие C1-ингибитора [8].

Ген *SERPING1*, кодирующий C1-ингибитор, расположен на 11-й хромосоме [9]. Его гетерозиготные мутации приводят к снижению количества C1-ингибитора или нарушению функциональной активности белка при нормальной концентрации C1-ингибитора. На сегодняшний день в мире описано около 300 различных мутаций гена *SERPING1* (миссенс-, нонсенс-мутации, крупные делеции и др.) [10], в большинстве случаев наследуемых по аутосомно-доминантному типу. Таким образом, у больных нередко имеется семейный анамнез заболевания НАО (рис. 1). Приблизительно в 25% случаев НАО выявляется спонтанная мутация гена *SERPING1*.

Выделяют 3 типа НАО:

- НАО 1-го типа – количественный дефицит C1-ингибитора, обусловленный мутациями, приводящими к нарушению синтеза или к деградации белка (примерно 85% случаев заболевания);
- НАО 2-го типа – функциональный дефицит C1-ингибитора, при котором количество белка в норме или повышено, однако он не функционирует должным образом;
- НАО 3-го типа, при котором функция и количество C1-ингибитора в норме, однако развивается полная клиническая картина НАО.

У 25% больных с НАО 3-го типа была выявлена мутация в гене, кодирующем FXII [11], наследуемая по аутосомно-доминантному типу. Генетическая основа остальных случаев НАО на сегодняшний день не известна. НАО 3-го типа также называют эстрогензависимым, так как у многих больных отмечена связь развития отека с высокой концентрацией эстрогена в сыворотке крови, выявляемой как у мужчин, так и у женщин [12].

Из 135 больных, обследованных в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва), НАО 1-го типа был выявлен у 84 (62,2%) больных, НАО 2-го типа – у 36 (26,7%) больных, НАО 3-го типа – у 15 (11,1%) больных.

Клинические проявления НАО

Клинические проявления всех трех типов НАО идентичны и включают рецидивирующие отеки различной локализации: конечностей, туловища, лица (губы, периорбитальная

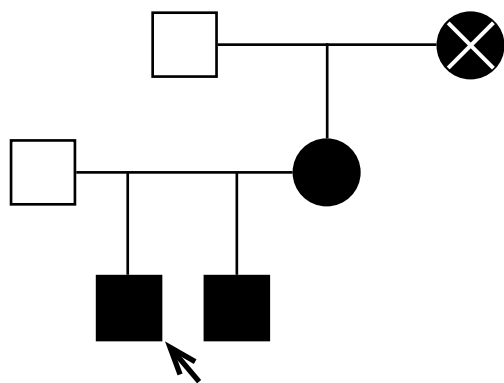


Рис. 1. Генеалогическое древо семьи с НАО 1-го типа (дефект гена *SERPING1* с.1195 C>A (Pro399Thr) в гетерозиготном состоянии), собственное клиническое наблюдение. У старшего мальчика (указан стрелкой) периодически отмечаются отеки губы, верхних конечностей. Подобные отеки верхних конечностей, а также жалобы на периодические выраженные боли в животе отмечаются у матери мальчика. Известно, что бабушка мальчика умерла в возрасте 30 лет от удушья, возникшего вследствие ангионевротического отека. У младшего ребенка в этой семье до настоящего времени не наблюдалось никаких клинических проявлений НАО, однако он является носителем той же мутации, что его брат и мать.

область), слизистой оболочки верхних отделов дыхательных путей (вплоть до асфиксии), желудочно-кишечного тракта (приступообразная боль в животе, которая может имитировать «острый живот»), мочевыводящих путей. Отеки могут провоцироваться травмами (даже минимальными), хирургическими вмешательствами, в том числе стоматологическими манипуляциями, инфекциями, стрессом и другими факторами. Однако во многих случаях провоцирующий фактор выявить не удастся. Для отеков при НАО характерны отсутствие зуда, бледность кожных покровов (в отличие от зудящих, гиперемизированных отеков при проявлении аллергии), иногда наблюдается синюшность кожи при нарушении кровоснабжения отдельных участков (рис. 2, а). Крапивница, как правило, отсутствует, однако у некоторых пациентов наблюдается сыпь, напоминающая мультиформную эритему (рис. 2, б).



Рис. 2. Клинические проявления НАО: а – отек века (видна синюшность кожных покровов); б – сыпь, сопровождающая отек.

Ярким диагностическим критерием является отсутствие у больных с НАО эффекта от антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов. При отсутствии лечения отеки, как правило, нарастают в 1-е сутки и постепенно исчезают к 3–5-му дню. НАО может дебютировать в любом возрасте, однако наиболее часто первые симптомы заболевания возникают в возрасте 6–10 лет [13].

Диагностика НАО

Клиническая картина типичных рецидивирующих отеков, особенно при наличии семейного анамнеза, дает основание заподозрить НАО. При лабораторном обследовании выявляют снижение количества и/или функции С1-ингибитора, а также снижение концентрации С4-компонента комплемента при нормальной или повышенной концентрации С3-компонента комплемента. Особенно информативны результаты обследования при взятии материала в момент приступа. Выявление гетерозиготной мутации гена *SERPING1* или гена *FXII* подтверждает диагноз. При проведении молекулярно-генетического обследования необходимо помнить, что крупные делеции в гетерозиготном состоянии не всегда удастся определить методом стандартного секвенирования по Сэнгеру. Кроме того, отсутствие дефектов вышеуказанных генов при типичной клинической картине не противоречит диагнозу НАО, так как у части больных на сегодняшний день генетические дефекты неизвестны, о чем было сказано выше.

В связи с наследованием по доминантному типу при выявлении мутации указанных генов у одного из членов семьи необходимо провести обследование других членов семьи, в первую очередь сиблингов, даже при отсутствии у них характерных жалоб, так как симптомы заболевания могут не проявиться до подросткового и даже взрослого возраста.

Лечение НАО

Первый международный консенсус по лечению НАО был опубликован в 2003 г. [14]. За прошедшие с того времени годы было опубликовано большое количество статей, посвященных результатам клинических исследований и наблюдений отдельных центров. Последние рекомендации совета экспертов датированы 2014 г. [15]. Согласно консенсусу, целью лечения больных с НАО является предотвращение летальных исходов, связанных с развитием отеков, предотвращение частых угрожающих жизни отеков дыхательных путей и улучшение качества жизни больных с НАО.

В лечении НАО можно выделить 3 направления:

- экстренная помощь при приступах – лечение должно начинаться как можно раньше от начала отека;
- кратковременная профилактика отеков – лекарственные препараты назначают в течение 1–3 дней до планового хирургического вмешательства (например, экстракции зуба);
- длительная профилактика – постоянный прием лекарственных препаратов с целью предотвращения тяжелых отеков при частом их возникновении.

Безусловно, применение пероральных препаратов более удобно для профилактики, в то время как использовать парентеральные препараты с целью профилактики может быть затруднительно, однако эти препараты оказывают быстрый эффект при купировании приступа НАО.

Таблица 1. Зарегистрированные в России патогенетические препараты для лечения НАО с доказанной высокой эффективностью (для купирования приступов НАО и для их кратковременной профилактики)

Препарат	Доза			Путь введения
	для длительной профилактики	для кратковременной профилактики	для купирования приступа	
Фиразир	Не одобрен	Не одобрен	30 мг (при необходимости повторить через 6 и 12 ч) [28]	Подкожный
Беринерт	В процессе изучения	Взрослые: 1000 МЕ менее чем за 6 ч перед процедурой Дети (старше 2 лет): 15–30 МЕ/кг менее чем за 6 ч перед процедурой (дозу подбирают с учетом клинической ситуации, например, вид процедуры и тяжесть заболевания)	20 МЕ/кг	Внутривенный

Таблица 2. Зарегистрированные в России препараты для лечения НАО с малой степенью доказательности их эффективности (для купирования приступов НАО и их профилактики)

Препарат	Доза*			Путь введения
	для длительной профилактики	для кратковременной профилактики	для купирования приступа	
ε-Аминокапроновая кислота	По 1–4 г 4 раза в сутки перорально [28]	Внутрь 16 г в сутки в течение 2 суток до операции и в течение 2 суток после ее проведения Внутривенно 200 мл 5% раствора перед операциями и 4–5 раз по 100 мл в течение первых суток после операции [28]	100–200 мл 5% раствора внутривенно капельно, затем по 100 мл каждые 4 ч или по 7–10 г 6 раз в сутки перорально [28]	Внутривенный, пероральный
Транексамовая кислота	По 1–1,5 г 2–3 раза в сутки перорально [28]	4 г в сутки внутрь в течение 2 суток до операции и в течение 2 суток после ее проведения или 10–15 мг/кг внутривенно [28]	По 1–1,5 г перорально 6–8 раз в сутки или по 0,5–1 г (25 мг/кг) внутривенно капельно 6–8 раз в сутки [28]	Внутривенный, пероральный
Даназол**	Начальная доза – 800 мг в сутки, снижение до 200 мг в сутки [28]	200–400 мг в сутки в течение 2–3 суток до и в течение 2–3 суток после инвазивных методов обследования, экстракции зубов [28]	200–400 мг в сутки с постепенным снижением дозы [28]	Пероральный

*Дозы указаны для взрослых; ** низкая эффективность, большая частота нежелательных явлений.

Исторически для лечения НАО использовали разные группы препаратов с разной эффективностью.

Во-первых, это препараты аттенуированных андрогенов – станозолол, даназол, оксандролон. Эти препараты используют для профилактики, так как эффект от их применения наступает не ранее чем через 2–3-е суток. У большинства пациентов андрогены эффективны в отношении уменьшения частоты и тяжести приступов. По данным зарубежных исследований, при использовании андрогенов приступы полностью или почти полностью исчезают почти у 50% больных [16, 17]. Однако данная группа препаратов вызывает ряд нежелательных явлений, таких как артериальная гипертензия, ожирение, холестаза, нарушение менструального цикла, вирилизация [18], и поэтому их невозможно использовать у определенных групп пациентов (дети препубертатного возраста, беременные и кормящие женщины и др.) [19]. Поскольку нежелательные явления андрогенов являются дозозависимыми, необходимо индивидуально подбирать минимально достаточную дозу препарата. Механизм действия андрогенов при НАО до сих пор окончательно не известен [20].

Вторую группу составляют ингибиторы фибринолиза, к которым относят ε-аминокапроновую и транексамовую кислоты. Препараты используют как для лечения острых отеков, так и для их профилактики. Механизм действия антифибринолитиков тоже не до конца изучен, однако предполагают, что они ингибируют превращение плазминогена в плазмин, тем самым тормозя один из патогенетических каскадов НАО [21]. Эти препараты также вызывают некоторые нежелательные явления, и, кроме того, нет убедительных доказательств их эффективности.

Еще одна относительно новая группа препаратов оказывает влияние на конечные звенья патогенеза НАО и ингибирует, в частности, активность калликреина в контактной сети (экаллантин, Kalbitor®) [22], или действует как антагонист β2-рецепторов брадикина на поверхности эндотелиальных и гладкомышечных клеток (икатибант, Фиразир®, «Шайер Орфан Терапис ГмбХ», Германия) [23]. Препараты используют для купирования приступов НАО. Из этой группы препаратов только Фиразир зарегистрирован в России. Наш опыт использования препарата Фиразир подтвердил его эффективность в купировании отеков при НАО, а также удобство применения (препарат вводят подкожно).

Наконец, к последней по счету, но не по значимости, группе относятся препараты концентрата С1-ингибитора. В контексте молекулярно-генетических и патогенетических аспектов НАО использование этих препаратов представляется наиболее логичным. Попытки применения плазмы как источника С1-ингибитора в лечении отеков при НАО предпринимали в течение многих десятилетий [24, 25]. Однако всегда существовал теоретический и практический (подтвержденный опытом) риск ухудшения состояния больного в связи с тем, что плазма является не только источником С1-ингибитора, но и многих ферментов каскадов комплемента и коагуляции [25].

Первые исследования концентратов С1-ингибитора начались еще в 70–80-х годах XX века, когда была установлена патогенетическая связь между развитием отека и недостаточной активностью этого гликопротеина [26, 27]. В последние годы это направление в лечении НАО получило дополнительное развитие в связи с разработкой новых, более

безопасных с точки зрения очистки и вирусинактивации концентратов С1-ингибитора.

На международном рынке имеются следующие препараты этой группы: рекомбинантный С1-ингибитор Ruconest® (Швейцария), получаемый из молока генно-модифицированных кроликов, и выделенные из человеческой плазмы и очищенные с помощью пастеризации и нанофильтрации концентраты – CinryzE® (США) и Беринерт® (“CSL Behring GmbH”, Германия). Из этого списка только Беринерт зарегистрирован в нашей стране и в настоящий момент уже представлен на российском рынке.

Беринерт применяют как для профилактики, так и для лечения острых приступов НАО у взрослых и во всех педиатрических возрастных группах, рекомендованная доза для лечения острых приступов НАО составляет 20 МЕ/кг, для профилактики – 1000 МЕ для взрослых и 15–30 МЕ/кг у детей (табл. 1).

В 2009 г. было проведено крупное рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование IMPACT [29]. В исследование были включены 125 пациентов с НАО, которые были рандомизированы для получения препарата Беринерт в дозе 20 МЕ/кг, 10 МЕ/кг или плацебо. Было показано, что отеки начинали исчезать уже через 30 мин после введения препарата Беринерт в дозе 20 МЕ/кг и лишь через 1,5 ч в группе пациентов, получавших плацебо ($p = 0,0025$), независимо от локализации отека (лицо или живот). Динамика уменьшения симптомов при применении препарата Беринерт в дозе 10 МЕ/кг была также положительной (отеки исчезали быстрее, чем в группе пациентов, получавших плацебо), однако менее выраженной, чем при использовании препарата в дозе 20 МЕ/кг. Промежуток времени (медиана) от начала введения до полного исчезновения отеков была статистически значимо меньше при использовании препарата Беринерт в дозе 20 МЕ/кг, чем плацебо (4,9 против 7,8 ч; $p = 0,0237$). В расширенной фазе этого многоцентрового исследования часть пациентов продолжали наблюдаться в течение длительного времени, в среднем 24 мес. На примере лечения 1085 приступов НАО было убедительно показано, что для их купирования достаточно однократного введения препарата Беринерт в дозе 20 МЕ/кг: такая доза была безопасна и эффективна в отношении 99% приступов НАО любой локализации. Эффективность препарата не зависела от различных дополнительных факторов (пола, возраста, типа НАО, интенсивности приступа, времени до начала лечения, применения андрогенов или наличия антител к С1-ингибитору) [30]. Также была показана эффективность препарата Беринерт для кратковременной профилактики приступов НАО: отеки наблюдались в 21,5% случаев при удалении зубов больным с НАО без краткосрочной профилактики и в 12,5% случаев при введении препарата Беринерт в дозе 500 МЕ ($p < 0,05$) [31].

В табл. 1 представлены зарегистрированные в России патогенетические препараты и их дозы, применяемые для лечения НАО, высокая эффективность которых доказана в различных исследованиях [23, 29–31].

В табл. 2 представлены зарегистрированные в России препараты с малой степенью доказательности их эффективности для лечения обострений и профилактики НАО.

Заключение

Международные эксперты по лечению НАО считают, что для адекватного контроля отеков каждый больной с НАО должен иметь дома как минимум две дозы препарата для купирования острого приступа и быть обучен технике введения этих препаратов с целью своевременного их использования при приступе [13, 32, 33]. Вместе с тем, приведенные результаты длительного использования концентратов С1-ингибитора (в частности, препарата Беринерт) показывают, что для купирования подавляющего большинства (99%) приступов НАО может быть достаточно и однократного введения. Однако следует учитывать тот факт, что при всем многообразии публикаций на тему лечения НАО в настоящее время практически отсутствуют исследования по сравнению эффективности доступных для терапии НАО препаратов между собой. Кроме того, нет четких рекомендаций, в каких случаях пациент нуждается не только в лечении острых приступов НАО, но и в проведении долгосрочной профилактики. Проведение дополнительных исследований поможет ответить на эти вопросы в будущем.

Литература

1. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):727-38.
2. Milton JL. On giant urticaria. *Edinburgh Med J*. 1876;22:513-26.
3. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibition of C' 1-esterase. *Am J Med*. 1963;35:37-44.
4. Quincke H. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Derm*. 1882; 1:129-31.
5. Gulati P, Lemerrier C, Guc D, Lappin D, Whaley K. Regulation of the synthesis of C1 subcomponents and C1-inhibitor. *Behring Inst Mitt*. 1993;(93):196-203.
6. Pappalardo E, Zingale LC, Terlizzi A, Zanichelli A, Folcioni A, Cicardi M. Mechanisms of C1-inhibitor deficiency. *Immunobiology*. 2002;205(4-5):542-51.
7. Продеус АП, Щербина АЮ. Дефекты врожденного иммунитета и системы комплемента. В кн.: Щербина АЮ, Пашанов ЕД, ред. Иммунология детского возраста. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М, 2006;214-21.
8. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE 3rd. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest*. 2002;109(8):1057-63.
9. Дмитриева АВ, Близнец ЕА, Медуница ЕН, Латышева ТВ, Поляков АВ. Генетические аспекты рецидивирующих ангиоотёков. *Медицинская генетика*. 2011;10(8):43-8.
10. Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology*. 1998;199(2):358-65.
11. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet*. 2000;356(9225):213-7.
12. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 2006;343(4):1286-9.
13. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, et al. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(3):475-83.
14. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 International Consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(3):629-37.
15. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602-16.

16. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med.* 1976;295(26):1444-8.
17. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1, Suppl. 2):S19-22.
18. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(4):419-26.
19. Bork K, Wulff K, Witzke G, Stanger C, Lohse P, Hardt J. Antihistamine-resistant angioedema in women with negative family history: estrogens and F12 gene mutations. *Am J Med.* 2013;126(12):1142.e9-14.
20. Yakushiji Y, Mizuta H, Kurohara K, Onoue H, Okada R, Yoshimura T, et al. Vasculitic neuropathy in a patient with hereditary C1 inhibitor deficiency. *Arch Neurol.* 2007;64(5):731-3.
21. Wintemberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, Kanny G, Jeandel PY, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(1):112-7.
22. Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):918-25.
23. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med.* 2015;372(5):418-25.
24. Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55(6):386-93.
25. Cohen G, Peterson A. Treatment of hereditary angioedema with frozen plasma. *Ann Allergy.* 1972;30(12):690-2.
26. Bergamaschini L, Cicardi M, Tucci A, Gardinali M, Frangi D, Valle C, et al. C1 INH concentrate in the therapy of hereditary angioedema. *Allergy.* 1983;38(2):81-4.
27. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334(25):1630-4.
28. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с наследственным ангиоотёком (HAO). М.: ПААКИ; 2014. Режим доступа: <http://nrcii.ru/docs/nao.pdf>
29. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):801-8.
30. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy.* 2011;66(12):1604-11.
31. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(1):58-64.
32. Abdel-Karim O, Dizdarevic A, Bygum A. Hereditary angioedema: children should be considered for training in self-administration. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(6):e132-5.
33. Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, Hébert J, Longhurst HJ. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(Suppl. 1):3-9.
2. Milton JL. On giant urticaria. *Edinburgh Med J.* 1876;22:513-26.
3. Donaldson VH, Evans RR. A biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibition of C' 1-esterase. *Am J Med.* 1963;35:37-44.
4. Quincke H. Über akutes umschriebenes Hautödem. *Monatsh Prakt Derm.* 1882;1:129-31.
5. Gulati P, Lemerrier C, Guc D, Lappin D, Whaley K. Regulation of the synthesis of C1 subcomponents and C1-inhibitor. *Behring Inst Mitt.* 1993;(93):196-203.
6. Pappalardo E, Zingale LC, Terlizzi A, Zanichelli A, Folcioni A, Cicardi M. Mechanisms of C1-inhibitor deficiency. *Immunobiology.* 2002;205(4-5):542-51.
7. Prodeus AP, Shcherbina AYU. Defekty vrozhdennogo immuniteta i sistemy komplekta. V kn.: Shcherbina AYU, Pashanov ED, red. *Immunologiya detskogo vozrasta.* Moscow: "MEDPRAKTIKA-M" Publ., 2006;214-21. (In Russian).
8. Han ED, MacFarlane RC, Mulligan AN, Scafidi J, Davis AE 3rd. Increased vascular permeability in C1 inhibitor-deficient mice mediated by the bradykinin type 2 receptor. *J Clin Invest.* 2002;109(8):1057-63.
9. Dmitrieva AV, Bilznetz EA, Medunitsyna EN, Latysheva TV, Polyakov AV. Genetic and clinical aspects of recurrent angioedema. *Medical Genetics.* 2011;10(8):43-8. (In Russian).
10. Tosi M. Molecular genetics of C1 inhibitor. *Immunobiology.* 1998;199(2):358-65.
11. Bork K, Barnstedt SE, Koch P, Traupe H. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *Lancet.* 2000;356(9225):213-7.
12. Dewald G, Bork K. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343(4):1286-9.
13. Longhurst HJ, Tarzi MD, Ashworth F, Bethune C, Cale C, Dempster J, et al. C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clin Exp Immunol.* 2015;180(3):475-83.
14. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, Bork K, Kreuz W, Zingale L, et al. Canadian 2003 International Consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):629-37.
15. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69(5):602-16.
16. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. Reversal of clinical and biochemical abnormalities. *N Engl J Med.* 1976;295(26):1444-8.
17. Banerji A, Sloane DE, Sheffer AL. Hereditary angioedema: a current state-of-the-art review, V: attenuated androgens for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(1, Suppl. 2):S19-22.
18. Farkas H, Czaller I, Csuka D, Vas A, Valentin S, Varga L, et al. The effect of long-term danazol prophylaxis on liver function in hereditary angioedema-a longitudinal study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(4):419-26.
19. Bork K, Wulff K, Witzke G, Stanger C, Lohse P, Hardt J. Antihistamine-resistant angioedema in women with negative family history: estrogens and F12 gene mutations. *Am J Med.* 2013;126(12):1142.e9-14.
20. Yakushiji Y, Mizuta H, Kurohara K, Onoue H, Okada R, Yoshimura T, et al. Vasculitic neuropathy in a patient with hereditary C1 inhibitor deficiency. *Arch Neurol.* 2007;64(5):731-3.
21. Wintemberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, Fain O, Kanny G, Jeandel PY, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(1):112-7.
22. Kaplan AP. Enzymatic pathways in the pathogenesis of hereditary angioedema: the role of C1 inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126(5):918-25.
23. Baş M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al. A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med.* 2015;372(5):418-25.

References

1. Bousfiha A, Jeddane L, Al-Herz W, Ailal F, Casanova JL, Chatila T, et al. The 2015 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *J Clin Immunol.* 2015;35(8):727-38.

24. Jaffe CJ, Atkinson JP, Gelfand JA, Frank MM. Hereditary angioedema: the use of fresh frozen plasma for prophylaxis in patients undergoing oral surgery. *J Allergy Clin Immunol.* 1975;55(6):386-93.
25. Cohen G, Peterson A. Treatment of hereditary angioedema with frozen plasma. *Ann Allergy.* 1972;30(12):690-2.
26. Bergamaschini L, Cicardi M, Tucci A, Gardinali M, Frangi D, Valle C, et al. C1 INH concentrate in the therapy of hereditary angioedema. *Allergy.* 1983;38(2):81-4.
27. Waytes AT, Rosen FS, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with a vapor-heated C1 inhibitor concentrate. *N Engl J Med.* 1996;334(25):1630-4.
28. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bol'nykh s nasledstvennym angiootekom (NAO). Moscow: "RAAKI" Publ., 2014. Available at: <http://nrcii.ru/docs/nao.pdf> (In Russian).
29. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, Bewtra AK, Hurewitz D, Obtulowicz K, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):801-8.
30. Craig TJ, Bewtra AK, Bahna SL, Hurewitz D, Schneider LC, Levy RJ, et al. C1 esterase inhibitor concentrate in 1085 Hereditary Angioedema attacks--final results of the I.M.P.A.C.T.2 study. *Allergy.* 2011;66(12):1604-11.
31. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112(1):58-64.
32. Abdel-Karim O, Dizdarevic A, Bygum A. Hereditary angioedema: children should be considered for training in self-administration. *Pediatr Dermatol.* 2014;31(6):e132-5.
33. Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, Hébert J, Longhurst HJ. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(Suppl. 1):3-9.

Информация о соавторах:

Дибирова Суна Абдурагимовна, врач-аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6232
E-mail: suna06@mail.ru

Варламова Татьяна Владимировна, научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5410
E-mail: varlatatwell@mail.ru

Райкина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 5410
E-mail: e_raikina@inbox.ru

Викторова Екатерина Андреевна, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6223
E-mail: vikat.10@mail.ru

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com

Information about co-authors:

Suna A. Dibirova, MD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6223
E-mail: suna06@mail.ru

Tatyana V. Varlamova, Researcher, Laboratory of Molecular Biology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 5410
E-mail: varlatatwell@mail.ru

Elena V. Raikina, PhD, Head of the Laboratory of Molecular Biology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 5410
E-mail: e_raikina@inbox.ru

Ekaterina A. Viktorova, MD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6223
E-mail: vikat.10@mail.ru

Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Head of the Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6299
E-mail: shcher26@hotmail.com