

УДК 616-009.863-056.7:314[476]

DOI: 10.14427/jipai.2022.2.12

Демографическая характеристика пациентов с генетически подтверждённым наследственным ангиоотёком в Республике Беларусь

И.Е. Гурьянова¹, Е.Я. Скоповец¹, А.В. Любушкин¹, Е.А. Полякова¹, И.В. Овсяник²,
С.Н. Алешкевич¹, А.П. Саливончик³, В.Р. Вертёлко¹, Ю.С. Жаранкова¹, М.В. Белевцев¹

¹ Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь

² Республиканское общественное объединение «Помощь пациентам с наследственным ангиоотёком», Гродно, Беларусь

³ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Demographic characteristics of patients with genetically confirmed hereditary angioedema in the Republic of Belarus

I.E. Guryanova¹, K.Ya. Skapavets¹, A.V. Liubushkin¹, E.A. Polyakova¹, I.V. Ausianik²,
S.N. Aleshkevich¹, A.P. Salivonchik³, V.R. Vertelko¹, Yu.S. Zharankova¹, M.V. Belevtsev¹

¹ Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

² Belarusian National Public Organization «HAE Patients Care», Grodno, Belarus

³ Republican Research Centre for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Аннотация

Введение. Наследственный ангиоотёк (НАО) представляет собой редкое, сложно диагностируемое и угрожающее жизни генетическое заболевание с ожидаемой частотой встречаемости около 1:30 000.

Цель. Дать демографическую характеристику в когорте пациентов с генетически подтверждённым наследственным ангиоотёком в Республике Беларусь.

Материалы и методы. В исследование включено 92 белорусских пациента из 34 семей с генетически подтверждённым НАО, соотношение пациентов мужского и женского пола 1:1,3. Клинические и демографические данные брали из анкет, заполненных пациентами и/или из медицинских карт.

Результаты. Медиана возраста пациентов составила 32 года, медиана возраста на момент постановки диагноза – 28 лет. Дебют заболевания у 72% пациентов пришёлся на возраст до 18 лет (медиана – 13 лет), медиана отсрочки от начала первых симптомов и постановки диагноза НАО – 12,5 лет. У 50% пациентов мужского пола дебют произошёл к 9 годам, а у 90% – к 20 годам. У 50% пациентов женского пола дебют заболевания произошёл к 15 годам, а у 90% – к 23 годам.

Ключевые слова

Наследственный ангиоотёк, C1-ингибитор, *SERPING1*.

Summary

Introduction. Hereditary angioedema (HAE) is a rare, difficult to diagnose, and life-threatening genetic disorder with an expected incidence of about 1:30 000.

Purpose. To study the demographic characteristics in a cohort of patients with genetically confirmed hereditary angioedema in the Republic of Belarus.

Materials and methods. The study included 92 Belarusian patients from 34 unrelated families with genetically confirmed HAE, the ratio of male and female patients was 1:1.3. Clinical and demographic data was taken from patient questionnaires and/or medical records.

Results. The median age of patients was 32 years, and the median age at diagnosis was 28 years. The onset of the disease in 72% of patients occurred before the age of 18 years (median 13 years), the median delay from the onset of the first symptoms and the diagnosis of HAE was 12.5 years. Half of male patients develop first attacks before the age 9, and 90% by the age of 20. Of female patients, 50 and 90% have first attacks before the age of 15 and 23, respectively.

Keywords

Hereditary angioedema, C1-inhibitor, *SERPING1*

Ангиоотёк – это изолированный резко возникающий отёк кожи или слизистой, развивающийся вследствие повышения проницаемости сосудов под воздействием медиаторов (гистамин, брадикинин, субстанция P, лейкотриены и др.) [1]. Согласно историческим данным, ангиоотёк впервые был описан в 1576 году Марселло Донати, однако термин «ангионевротический отёк» был введён только в 1882 году Генриком Квинке, имя которого данное состояние носит до сих пор. В 1888 году Уильям Ослер опубликовал описание случая уже наследственного ангиоотёка (НАО) [2]. Прошло 75 лет прежде чем группа учёных во главе с профессором Верджинией Дональдсон в 1963 году идентифицировала дефицит C1-ингибитора, лежащий в основе НАО (C1-INH-НАЕ) [3]. Ещё спустя 24 года, в 1987 году, Стоппа Лионнет и Маурицио Тосси показали, что нарушения в гене *SERPING1* приводят к дефициту C1-ингибитора [4]. Далее в 1987 и 1988 гг. были выявлены патогенетически значимые нарушения в гене *SERPING1*, приводящие к количественному (НАО тип I) или функциональному (НАО тип II) дефициту C1-ингибитора [4, 5]. Поскольку C1-ингибитор является единственным известным физиологическим ингибитором C1r и C1s, то первоначально считалось, что отёк, вызванный дефицитом C1-ингибитора, происходит в результате неконтролируемой активации системы комплемента, с высвобождением C2-кинаина [6].

В 1994 г. Л.Р. Шумейкер и соавторы показали *ex vivo*, что C2-кинин не является медиатором возникновения отёка у пациентов с НАО и показали, что именно брадикинин обуславливает повышенную проницаемость сосудистой стенки у пациентов с НАО [7]. Ещё одним переломным моментом в понимании патогенеза НАО стало исследование Конрада Борка и соавторов, опубликованное в 2000 году, в котором описывалась клиническая картина 36 пациентов из 10 неродственных семей с наследственной формой ангиоотёка без дефицита C1-ингибитора [8]. Исследования Л.Р. Шумейкер и К. Борк послужили началом формирования понимания того, что именно система гемостаза играет ключевую роль в патогенезе НАО. Чуть позже, в период с 2006 по 2021 гг. были выявлены нарушения в генах *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*, ассоциированные с клиническими проявлениями НАО без дефицита C1-ингибитора (nC1-INH-НАЕ) [9-14].

НАО – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся отёком в различных частях тела, включая конечности, лицо и гортань.

Наиболее опасными являются отёки верхних дыхательных путей, которые могут вызвать удушье [1]. Как для многих орфанных заболеваний, для НАО характерна низкая выявляемость и наличие отсрочки в постановке диагноза. Распространённость НАО с дефицитом C1-ингибитора (C1-INH-НАЕ) в мире оценивается 1:10 000 – 1:50 000, без расовых и половых различий [15]. В странах постсоветского пространства существует явная недодиагностированность данной патологии, поскольку выявляемость C1-INH-НАЕ в этих странах в среднем составляет 1:500 000 [16]. НАО без дефицита C1-ингибитора (nC1-INH-НАЕ) встречается в мире намного реже, по литературным данным описано всего около 650 пациентов с nC1-INH-НАЕ [14, 17]. НАО рекомендуется диагностировать как можно раньше, а лучше – до проявления первых клинических симптомов [18]. Без установленного диагноза пациент подвергается повышенному риску развития более тяжёлой формы отёка и смерти, поскольку отёки не поддаются терапевтическому лечению антигистаминными и кортикостероидными препаратами [1, 18]. Уровень смертности от отёка гортани у недодиагностированных пациентов с НАО составляет приблизительно 30%, а у диагностированных – 1-3% [19, 20]. Андреа Заничелли с соавторами выполнили анализ данных регистров, включающих информацию о пациентах с НАО из Австрии, Бразилии, Дании, Франции, Германии, Греции, Израиля, Италии, Испании, Швеции и Великобритании, в результате которого было показано, что 44,3% пациентов, вошедших в исследование, имели более одного неправильного диагноза до постановки им НАО [21].

НАО возникает в результате временного увеличения сосудистой проницаемости, вызванного высвобождением вазоактивного медиатора брадикинина. Брадикинин активирует брадикинин B2 рецептор, стимулирует образование оксида азота и простаглицлина, что и приводит к повышению проницаемости эндотелия [22]. Несмотря на то, что nC1-INH-НАЕ ассоциирован с нарушениями в 6 различных генах (*F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, *HS3ST6*), на его долю приходится около 1% всех случаев НАО, все остальные случаи (99%) ассоциированы с нарушениями в гене *SERPING1*, кодирующем C1-ингибитор [18]. C1-ингибитор – это регуляторный белок, функцией которого является не только регулирование активации белков системы комплемента, но также подавление активности факторов свёртывания крови, участие в регуля-

ции образования плазмина, калликреина и брадикинина. В литературе представлены данные, что ассоциированные с НАО нарушения либо запускают повышенную активацию кинин-калликреиновой системы, вызывая несбалансированное увеличение брадикинина (нарушения в генах *FXII*, *PLG*, *KNG1* и *SERPING1*), либо нарушают механизмы, участвующие в ограничении проницаемости сосудистой стенки (нарушения в генах *ANGPT1*, *MYOF* и *HS3ST6*) [14, 23].

Несмотря на то, что дефицит С1-ингибитора присутствует с рождения, дебют первых клинических проявления НАО может возникнуть в любом возрасте. Среди европейской популяции дебют С1-INH-НАЕ обычно возникает в детстве или подростковом периоде и к 20 годам у большинства пациентов симптомы НАО, как правило, уже проявляются [24]. Среди пациентов из стран Восточной Азии дебют С1-INH-НАЕ приходится на более поздний возраст, в 20-30 лет [25, 26]. НАО без дефицита С1-ингибитора в литературе описан всего у 600-700 пациентов из Бразилии, Франции, Испании, Германии, Италии, США и Японии, и среди этих пациентов дебют возникал в возрасте 20-30 лет и старше [23]. В последние годы активно изучается связь выявленных нарушений с клиническим фенотипом заболевания, однако имеющиеся данные показывают, что тип и локализация нарушения в гене *SERPING1* не позволяет прогнозировать возраст дебюта НАО, кроме того, даже среди пациентов из одной семьи, т.е. с одним и тем же генетическим нарушением, возраст дебюта, локализация атак и тяжесть течения заболевания может значительно колебаться [27, 28, 29]. В научных исследованиях была выявлена корреляция между ранним дебютом заболевания и более тяжёлым течением заболевания [30, 31]. В 2013 году появились первые данные о связи наличия Т аллеля функционального полиморфизма F12-46С/Т в генотипе пациентов и более позднего дебюта НАО и, как следствие этого, более лёгкому течению НАО [32]. Позже такую же корреляцию установили и в других исследованиях [33, 34, 35]. Исследования по поиску полиморфизмов в других генах, участвующих в патогенезе НАО, способных определять характер течения заболевания в настоящий момент продолжаются во многих странах.

Цель данного исследования – дать демографическую характеристику в когорте пациентов с генетически подтверждённым наследственным ангиоотёком в Республике Беларусь.

Материалы и методы

В исследование включено 92 пациента из 34 белорусских семей с генетически подтверждённым НАО, которые были диагностированы в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии» с 2010 по 2021 гг. включительно. 40 пациентов мужского пола и 52 женского (1:1,3). Наличие патогенетически значимого нарушения определяли методом автоматического секвенирования по Сенгеру на капиллярном генетическом анализаторе 3500, Applied Biosystems (США) или методом параллельного секвенирования необходимых регионов на высокопроизводительном генетическом анализаторе MiSeq, Illumina (США). Детектирование indel нарушений, затрагивающих экзон целиком или более, осуществляли методом мультиплексной проба-зависимой лигазной реакции (MRC Holland, Нидерланды). Клинические и демографические данные брали из анкет, заполненных пациентами, и/или из медицинских карт. Информированное согласие было получено у всех пациентов и/или их официальных опекунов.

Результаты и их обсуждение

У всех 92 пациентов, взятых в исследование, диагностирован НАО с дефицитом С1-ингибитора, а выявленные генетические нарушения определены в гене *SERPING1* (OMIM #606860). Таким образом, минимальная частота встречаемости НАО с нарушением в гене *SERPING1* на 100 000 населения в Республике Беларусь равняется 0,97. У 77,2% (n=71) пациентов выявлены генетические нарушения, приводящие к НАО тип I, и у 22,8% (n=21) – к НАО тип II. НАО тип I представлен пациентами из 29 семей (85,3%), а НАО тип II – из 5 семей (14,7%). Наши данные показали, что частота выявляемости НАО в Республике Беларусь выше, чем у непосредственных географических соседей, таких как Латвия (0,52 на 100 000), Россия (0,22 на 100 000) и Украина (0,09 на 100 000), но немного ниже, чем в Польше (1,11 на 100 000) [16].

Принимая во внимание, что частота встречаемости I и II типа НАО в мире оценивается между 1:10 000 и 1:50 000 населения, а численность населения Республики Беларусь в 2021 году составила около 9 450 000 человек, получаем ожидаемое количество пациентов с НАО в Республике Беларусь от 189 до 945 человек [36]. Ввиду того, что патогенетические нарушения, ассоциированные с НАО, выявлены у 92 пациентов из Беларуси, это

составляет от 10% до 50% от ожидаемого количества пациентов.

В нашем исследовании 25% пациентов (n=23) были в возрасте до 18 лет (диапазон: 2-17 лет) и 75% пациентов (n=69) – в возрасте 18 лет и старше. Медиана возраста пациентов с генетически подтверждённым НАО в Республике Беларусь составила 32 года (диапазон: 2-87 лет), медиана возраста на момент постановки диагноза – 28 лет (диапазон: 4 месяца-86 лет). У 75 пациентов на момент выполнения исследования уже были зафиксированы первые клинические проявления заболевания. Медиана возраста на момент дебюта НАО среди когорты белорусского населения равнялась 13 лет. Более подробные данные представлены в таблице 1. По нашим данным, медиана отсрочки от начала первых симптомов и постановки диагноза НАО в Беларуси равнялась 12,5 лет. Полученные данные практически не отличаются от недавнего международного исследования, показавшего, что средняя отсрочка в диагностике пациентов с НАО среди европейских стран составляет 12,8 лет [24]. Среди пациентов с клиническим проявлением НАО 12% пациентов (n=9) были в возрасте до 18 лет, соответственно 88% – взрослое население. Большинство пациентов со свойственным их семье патогенетическим нарушением в гене *SERPING1*, но ещё не имевших клинического дебюта заболевания, напротив, ещё не достигли 18-летнего возраста (14/17; 82,4%). Три пациента без клинических проявлений НАО на момент исследования находились в возрасте 18, 19 и 64 лет.

Дебют заболевания у 72% пациентов (n=54) пришёлся на возраст от 0 до 17 лет включительно, однако также встречались и единичные случаи с дебютом НАО в возрасте 31, 43, 47 лет и др.

(рис.1). Чтобы определить, есть ли зависимость между дебютом заболевания и типом C1-INH-НАЕ, белорусские пациенты были распределены на соответствующие группы (рис. 1). Не было выявлено достоверных отличий ($p=0,20$, тест Манна-Уитни) в возрасте дебюта заболевания среди пациентов с НАО тип I и НАО тип II.

Далее мы проанализировали данные о возрасте дебюта заболевания среди когорты белорусских пациентов, разделив их в зависимости от пола. Анализ показал, что у 50% пациентов мужского пола дебют C1-INH-НАЕ произошёл к 9 годам, а у 90% – к 20 годам. У пациентов женского пола отмечено, что дебют заболевания пришёлся на чуть более старший возраст, у 50% пациентов женского пола дебют заболевания произошёл к 15 годам, а у 90% – к 23 годам (рис. 2).

Затем мы сравнили возраст дебюта НАО среди когорты белорусских пациентов с последними опубликованными данными из стран разных частей света: Австрии [37], США [38], Китая [25] и Кореи [26] (рис. 3). Зависимость между возрастом дебюта заболевания среди пациентов из Австрии, Китая, Кореи, США и Беларуси представлена в виде корреляционной матрицы (по Пирсону) на рисунке 4.

Как видно на рисунках 3 и 4, возраст дебюта пациентов с НАО в когорте пациентов из Беларуси наиболее схож с результатами дебюта НАО в США и Австрии и отличается от возраста дебюта заболевания среди пациентов из Китая и Кореи. Более поздний дебют НАО среди пациентов из Китая и Кореи может быть связан в том числе и с тем, что частота встречаемости T аллеля функционального полиморфизма F12-46C/T в генотипе населения Восточной Азии равняется 76%, а среди европейского населения – 22% [39].

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с генетически подтверждённым НАО

Показатель	Тип I	Тип II	Всего
Количество пациентов (%)	71 (77,2%)	21 (22,8%)	92 (100%)
Пол (м/ж)	30/41	10/11	40/52
Медиана возраста (лет)	29	33	32
Минимальный возраст (лет)	2	2	2
Максимальный возраст (лет)	87	82	87
Медиана возраста на момент постановки диагноза (лет)	25	30	28
Медиана возраста на момент первых атак (лет, мин/макс)	12 (1/43) (n=58)	14 (3/47) (n=17)	13 (1/47) (n=75)
Медиана отсрочки от начала первых симптомов и постановки диагноза (лет, мин/макс)	12 (0/77)	14 (0/63)	12,5 (0/77)
Количество семей (%)	29 (85,3%)	5 (14,7%)	34 (100%)

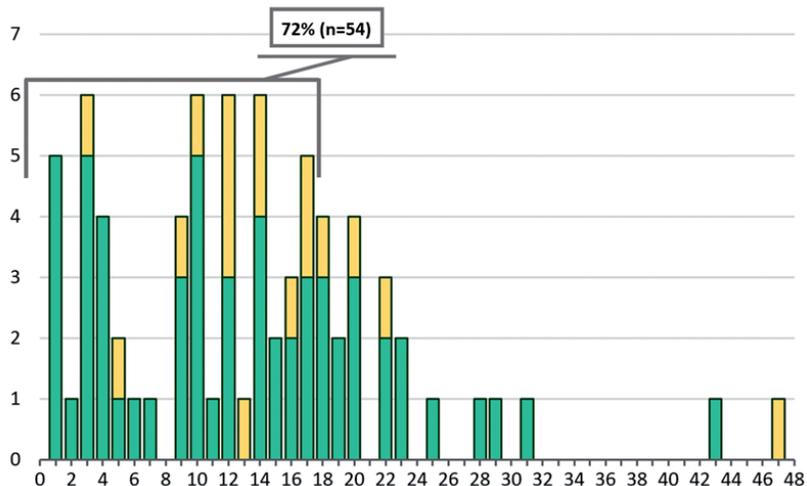


Рис. 1. Возраст пациентов на момент дебюта заболевания (лет), пациенты представлены в зависимости от типа НАО

Примечание: желтый цвет – пациенты с НАО тип II (n=17), зелёный – с НАО тип I (n=58).

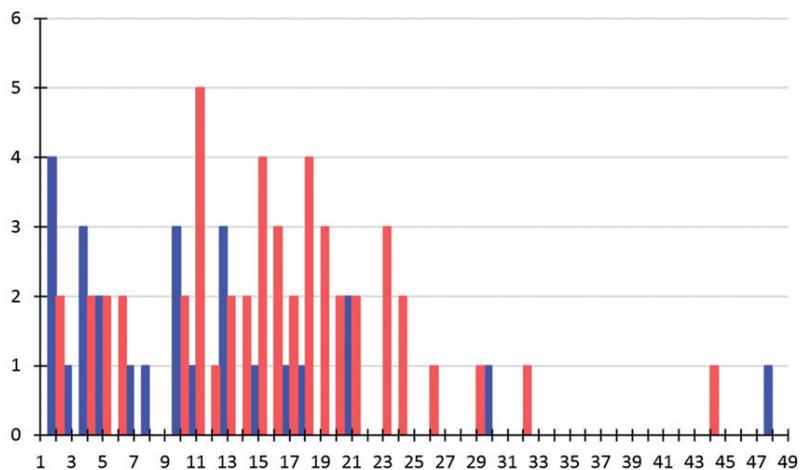


Рис. 2. Возраст пациентов на момент дебюта заболевания (лет), пациенты представлены в зависимости от пола

Примечание: синий цвет – пациенты мужского пола (n=26), красный – женского (n=49).

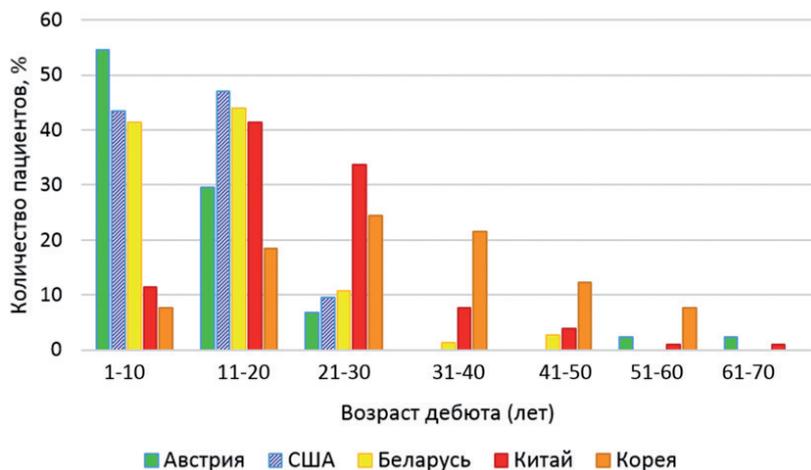


Рис. 3. Процент клинического дебюта у пациентов с НАО относительно возраста дебюта заболевания (лет) в Австрии (n=137), Китае (n=104), Корее (n=65), США (n=643) и Беларуси (n=75)

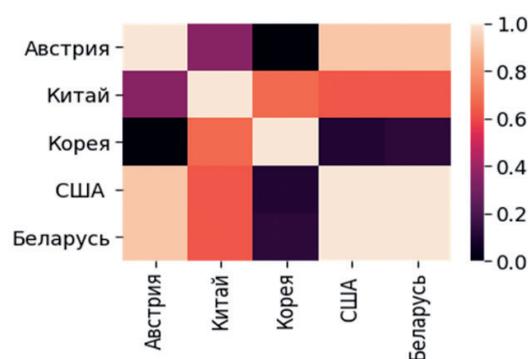


Рис. 4. Зависимость между возрастом дебюта заболевания среди пациентов из Австрии, Китая, Кореи, США и Беларуси, представленная в виде корреляционной матрицы (по Пирсону)

Заключение

Необходимо учитывать, что НАО – это заболевание, при котором все пациенты подвержены риску развития отёка гортани и смерти от асфиксии независимо от возраста дебюта заболевания и локализации предыдущих приступов, ввиду чего НАО необходимо диагностировать как можно раньше [40]. В когорте белорусских пациентов с генетически подтверждённым НАО у 72% пациентов дебют заболевания пришёлся на возраст до 18 лет (медиана 13 лет), а медиана возраста пациентов на момент постановки диагноза составила 28 лет. Это подчёркивает, что НАО плохо распознаётся врачами и диагностируется с отсрочкой. В нашем исследовании медиана отсрочки от начала первых симпто-

мов и постановки диагноза составила 12,5 лет (диапазон: 0-77 лет). В данное исследование было включено 92 пациента из Беларуси с выявленными нарушениями, ассоциированными с НАО, что составляет всего от 10% до 50% от ожидаемого количества пациентов. Постановка верного диагноза для пациентов с НАО способствует осуществлению оказания необходимой медицинской помощи, сокращает дни госпитализаций в отделение интенсивной терапии и реанимации, снижает количество больничных, уменьшает количество вызовов скорой помощи и др. Тем самым способствует нормализации повседневной активности и качества жизни пациентов и их родственников, и самое главное – сохранению продолжительности жизни.

Литература

- Cicardi M., Zuraw B.L. Angioedema due to bradykinin dysregulation. *The J. of Allergy and Clin. Immunol. In Pract.* 2018; Vol. 6, №4: 1132–1141.
- Wilkerson R.G. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emerg. Med. Pract.* 2012; Vol. 14, №11: 1–21.
- Donaldson V.H.A, Evans R.R. biochemical abnormality in hereditary angioneurotic edema: absence of serum inhibitor of C1-esterase. *Am. J. Med.* 1963; Vol. 35: 37–44.
- Stoppa-Lyonnet D. et al. Altered C1 inhibitor genes in type I hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 1987; Vol 317.
- Aulak K.S. et al. Dysfunctional C1-inhibitor (At), isolated from a type II hereditary-angio-oedema plasma, contains a P1 “reactive centre” (Arg444→His) mutation. *Biochemical Journal.* 1988; Vol. 253(2): 615–618. doi:10.1042/bj2530615.
- Davis 3rd A.E., Mejia P., Lu F. Biological activities of C1 inhibitor. *Mol. Immunol.* 2008; Vol. 45, №16: 4057–4063.
- Shoemaker L.R. et al. Hereditary angioneurotic oedema: characterization of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities. *Clin. and Exp. Immunol.* 1994; Vol. 95, №1: 22–28.
- Bork K. et al. Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *The Lancet.* 2000; № 356(9225): 213–217.
- Bork K., Dewald G. Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2006; №343(4): 1286–1289. doi:10.1016/j.bbrc.2006.03.092.
- Bork K. et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2018; Vol. 73, №2: 442–450.
- Bafunno V. et al. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *The J. of Allergy and Clin. Immunol.* 2018; Vol. 141, №3: 1009–1017.
- Bork K. et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019; Vol. 74, №12: 2479–2481.
- Ariano A. et al. A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy.* 2020; № 75(11): 2989–2992. doi: 10.1111/all.14454.
- Bork K. et al. Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.* 2021; №21. doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.011.
- Zanichelli A. et al. The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021; №1: 77–83. doi: 10.1007/s12016-021-08855-4.

16. 2019 HAEi regional workshop South Eastern Europe [Electronic resource]. Mode of access: <https://haei.org/2019-haei-regional-workshop-south-eastern-europe/>. Date of access: 26.10.2020.
17. Bork K. Novel types of Hereditary Angioedema. 12th C1-Inhibitor Deficiency & Angioedema Workshop, 2021.
18. Maurer M. et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update. *Allergy*. 2022. doi: 10.1111/all.15214.
19. Betschel S. et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma and Clin. Immunol.* 2019; Vol. 25, №15: 72.
20. Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012; №130(3): 692–697. doi:10.1016/j.jaci.2012.05.055.
21. Zanichelli A. et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. *Ann. of Allergy, Asthma & Immunol.* 2016; Vol. 117, №4: 394–398.
22. Marceau F. et al. Bradykinin receptors: agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int. Immunopharmacol.* 2020; Vol. 82.
23. Bork 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; Vol. 289 (15): 1–14.
24. Zanichelli A. et al. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and translational allergy*. 2018; Vol. 8. doi:10.1186/s13601-018-0229-4.
25. Liu S. et al. Hereditary angioedema: a Chinese perspective. *Eur. J. of Dermatol.* 2019; Vol. 29, №1: 14–20.
26. Jung J.W. et al. Clinical features of hereditary angioedema in Korean patients: a nationwide multicenter study. *Int. Arch. of Allergy and Immunol.* 2018; Vol. 176, №3–4: 272–279.
27. Zuraw B.L. Clinical practice. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.* 2008; Vol. 359, №10: 1027–1036.
28. Bork K., Davis-Lorton M. Overview of hereditary angioedema caused by C1-inhibitor deficiency: assessment and clinical management. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2013; Vol. 45: 7–16.
29. Гурьянова И.Е. и др. Клиническая эпидемиология и молекулярная генеалогия врождённого ангионевротического отёка. *Здравоохранение*. 2020; №1:18–23.
30. Martinez-Saguer I. et al. Does early clinical manifestation of hereditary angioedema (HAE) influence the clinical course of the disease? *J. of Allergy and Clin. Immunol. Pract.* 2013; Vol. 131, №2. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.789.
31. Farkas H. et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. 2016; Vol. 72, №2: 300–313.
32. Bors A. et al. Less severe clinical manifestations in patients with hereditary angioedema with missense C1INH gene mutations. *J Allergy Clin Immunol.* 2013; Vol. 131: 1708–1711.
33. Kanaji T. et al. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 50-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood*. 1998; Vol. 91: 2010–2014.
34. Gianni P. et al. Genetic Determinants of C1 Inhibitor Deficiency Angioedema Age of Onset. *Int Arch Allergy Immunology*. 2017; Vol. 174: 200–204.
35. Гурьянова И.Е. и др. Исследование вклада функциональных полиморфизмов генов внутреннего пути свертывания крови (F12-46C/T и KLKB1-428G/A) в клинический фенотип врождённого ангионевротического отёка. *Лабораторная диагностика*. Восточная Европа. 2020; №4:401–412.
36. Schöffl C. et al. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *J. der Dtsch. Dermatol. Ges.* 2019; Vol. 17, №4: 416–423.
37. Население Беларуси [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://countrymeters.info/ru/Belarus>. Дата доступа: 13.01.2022.
38. Christiansen S.C. et al. Pediatric hereditary angioedema: onset, diagnostic delay, and disease severity. *Clin. Pediatr.* 2016; Vol. 55, №10: 935–942.
39. Ensembl genome browser 104 [Electronic resource]. Mode of access: <http://www.ensembl.org/index.html>. Date of access: 28.01.2022.
40. Bowen T. et al. Canadian 2003 International Consensus Algorithm For the Diagnosis, Therapy, and Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(3): 629–637.

Сведения об авторах

Гурьянова И. Е. – заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». Адрес: 223053, д. Боровляны, ул. Фрунзенская, 43. Тел.: 8 (017) 287-10-69. E-mail: guryanovairina1985@gmail.com.

Скоповец Е.Я. – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований. ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». E-mail: skopovets@yandex.ru.

Любушкин А.В. – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований. ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». E-mail: sasha36601@yandex.by.

Полякова Е.А. – научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований. ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». E-mail: polyakovakat86@gmail.com.

Овсяник И.В. – председатель Республиканского общественного объединения «Помощь пациентам с наследственным ангиоотёком». Адрес: 230021, г. Гродно, ул. Лиможа 54, пом. 5. Тел.: 8 (029) 137-83-37. E-mail: ausianik.iryna@gmail.com.

Алешкевич С.Н. – врач-детский онколог-гематолог ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». E-mail: svetlana_alesh@mail.ru.

Саливончик А.П. – к.б.н., врач аллерголог-иммунолог, заведующий отделением иммунопатологии и аллергологии ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Адрес: 246040, г. Гомель, ул. Ильича, 290. Тел.: 8 (023) 233-63-33. E-mail: saliv2007@rambler.ru.

Вертёлко В.Р. – младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». E-mail: vertelko.vladislav@gmail.com

Жаранкова Ю. С. – врач-детский онколог-гематолог, врач-детский аллерголог-иммунолог ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». E-mail: marukovich85@mail.ru.

Белевцев М.В. – к.б.н., зам. директора по научной работе ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии». E-mail: belevtsev_m@mail.ru.

Поступила 5.04.2022 г.