Гурьянова И.Е.

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

Guryanova I.

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

Врожденный ангионевротический отек: молекулярные основы формирования, механизмы развития, особенности клинических проявлений, патогенетическая терапия

Congenital Angioedema: Molecular Basis of Formation,
Mechanisms of Development, Features of Clinical
Manifestations, Pathogenetic Therapy

Резюме

Врожденный ангионевротический отек (BAO) – редкое генетическое заболевание, проявляющееся в виде повторяющихся отеков слизистой оболочки, поражающих любые участки тела: конечности, лицо, стенку кишечника, гортань и др. Медиатором BAO является брадикинин, вследствие чего BAO относится к группе брадикининопосредованных отеков. К настоящему времени найдены генетические нарушения, приводящие к формированию BAO, расположенные не только в гене SERPING1, но и в генах FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF и HS3ST6. Некоторые из ассоциированных с BAO генов участвуют в метаболизме брадикинина, тогда как другие влияют на процессы регуляции проницаемости эндотелия.

Целью данной работы явилось повысить осведомленность о молекулярных основах врожденного ангионевротического отека для лучшего понимания путей и процессов, вовлеченных в патогенез заболевания.

Изучение патогенеза BAO на молекулярно-генетическом уровне является чрезвычайно актуальным, подобные исследования позволяют лучше понять природу заболевания и подобрать эффективную тактику лечения пациента. В настоящее время главным пусковым механизмом приступов BAO считается аномальная гиперактивация контактной системы активации и кининкалликреиновой системы с повышенным производством брадикинина, образующегося при расщеплении высокомолекулярного кининогена при участии прекалликреина, и не являющегося следствием активации системы комплемента.

Ключевые слова: врожденный ангионевротический отек, наследственный ангионевротический отек, C1-ингибитор, брадикинин, патогенез.

Abstract

Hereditary angioedema (HAE) is a rare genetic disease characterized by recurrent episodes of non-pruritic edema that affects any part of the body: limbs, face, intestinal walls, larynx, etc. Genetic variants that lead to HAE have been found not only in the SERPING1 gene, but also in the FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, and HS3ST6 genes. Some of the HAE-associated genes are involved in the metabolism of bradykinin, while others influence various processes involved in endothelial permeability.

To raise awareness of the molecular basis of hereditary angioedema for better understanding the pathways and processes involved in the pathogenesis of this disease was the main purpose of writing this article.

Studying the pathogenesis of HAE at the molecular-genetic level is extremely relevant, such studies allow us to better understand the nature of the disease and choose effective tactics for treating a patient with HAE. Currently, the main trigger of vascular permeability in HAE is considered to be abnormal hyperactivation of the "contact activation system" and the kinin-kallikrein system with increased production of bradykinin, obtained by the cleavage of high molecular weight kininogen, with the participation of prekallikrein.

Keywords: hereditary angioedema, angioedema, C1 inhibitor, bradykinin, pathogenesis.

■ ВВЕДЕНИЕ

Врожденный ангионевротический отек (BAO) – редкое генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, характеризующееся повторяющимися приступами ангионевротического отека, затрагивающего любые участки тела: руки, ноги, глаза, губы, язык, гортань, стенку кишечника, мозговые оболочки, мочевыводящие пути, гениталии и др.

При BAO отек бледный, не зудящий, плотный, при надавливании на него не остается ямки, возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отека. Отек часто имеет асимметричную форму и различную локализацию (например, в виде отека одной руки, ступни, глаза), возможно несколько вариантов его одновременного проявления [1]. Формируются отеки достаточно медленно (в течение 12–36 ч), саморазрешение процесса происходит в течение 2–5 сут [2]. Проявление симптомов BAO достаточно разнообразно, с клиническим диапазоном, варьирующим от бессимптомных случаев до пациентов, страдающих от еженедельных тяжелых и угрожающих жизни приступов [3, 4], и не коррелирует с уровнем C1-ингибитора в плазме крови [5].

По современной классификации BAO разделяют на 2 группы: BAO, вызванный дефицитом C1-ингибитора (C1-INH-HAE), и BAO, не зависящий от C1-ингибитора (nC1-INH-HAE) [6]. К C1-INH-HAE относятся 1-й и 2-й тип BAO, на долю которых приходится 99% всех BAO, а генетические нарушения локализуются в гене SERPING1 [6]. В 20–25% случаев причиной BAO 1-го и 2-го типа являются спонтанные генетические изменения, возникшие в момент эмбрионального развития, и поэтому семейный анамнез оказывается неотягощенным [7]. На долю nC1-INH-HAE приходится около 1% от всех BAO. Данная группа подразделяется на BAO вследствие мутаций в генах FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6

и на БАО неизвестного происхождения [8, 9]. 70–75% случаев nC1-INH-НАЕ составляют именно пациенты с БАО неизвестного происхождения, т. е. те пациенты, для которых не было найдено генетического нарушения среди ассоциированных в настоящий момент с БАО, не зависящими от C1-ингибитора. Распространенность 1-го и 2-го типа БАО в мире оценивается между 1:10 000 и 1:50 000, без расовых и половых различий [2, 10]. БАО, не зависящий от C1-ингибитора, встречается гораздо реже, среди опубликованных данных на 2021 г. в мире описано 615 пациентов (из 223 семей) [9]. Дебют БАО ввиду дефицита C1-ингибитора обычно возникает в детстве в возрасте 4–11 лет, и ко 2-му десятилетию жизни у большинства пациентов симптомы, как правило, уже проявляются [11]. Дебют БАО, не зависящего от C1-ингибитора, возникает в возрасте 20–30 лет [12].

Медиатором БАО является брадикинин, вследствие чего БАО относится к группе брадикининопосредованных отеков. Брадикинин активирует рецептор брадикинина B2 (B2R), вызывая расширение сосудов, повышение их проницаемости и утечку плазмы во внеклеточное пространство, приводящие к образованию отека. Некоторые из ассоциированных с БАО генов участвуют в метаболизме брадикинина, тогда как другие влияют на различные процессы, действующие на проницаемость эндотелия. Изучение патогенеза БАО на молекулярно-генетическом уровне способствовало целенаправленному созданию препаратов, эффективных при терапии острого состояния и профилактического лечения. К настоящему времени для купирования острых приступов БАО используются такие препараты, как свежезамороженная плазма, нативный или рекомбинантный C1-ингибитор, антагонист рецепторов брадикинина Icatibant и ингибитор белка калликреина Ecallantide [13]. Для долгосрочной профилактики применяют: аттенуированные андрогены, подкожное введение полученного из плазмы C1-ингибитора [14] или подкожное введение моноклональных антител к калликреину Lanadelumab [15].

■ ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Повышение осведомленности о молекулярных основах врожденного ангионевротического отека для лучшего понимания путей и процессов, вовлеченных в патогенез заболевания.

■ ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА

БАО возникает в результате временного увеличения сосудистой проницаемости, вызванного высвобождением вазоактивного медиатора брадикинина. Брадикинин активирует рецептор брадикинина B2, который сопряжен с G-белками. К тому же брадикинин стимулирует образование оксида азота (NO) и простагличина, что приводит к увеличению пространства в межэндотелиальных стыках, таким образом формируются повышение проницаемости эндотелия и в конечном итоге происходит отек [16]. Интенсивность сосудистой проницаемости определяется размером пор между эндотелиальными клетками и контролируется с помощью динамического открытия и закрытия межэндотелиальных

стыков [17]. Увеличение размера пор позволяет интерстициальной жидкости перемещаться свободнее через эндотелиальный барьер, от более высокого давления сосудистого пространства в лимфатическое русло в силу гидростатической разницы давлений [8].

После подробного описания в 1888 г. Уильямом Ослером клинической картины ВАО потребовалось около 75 лет, чтобы у группы исследователей во главе с доктором Вирджинией Дональдсон получилось продемонстрировать центральную роль в патофизиологии ВАО С1-ингибитора [18]. К настоящему времени уже собран большой массив информации о патогенетических механизмах ВАО. Поскольку С1-ингибитор является единственным известным физиологическим ингибитором C1r и C1s, ранее рассматривалось, что отек, вызванный дефицитом С1-ингибитора, происходит в результате неконтролируемой активации системы комплемента с высвобождением С2-кинаина [19].

В 1994 г. Л.Р. Шумейкер и соавторы показали *ex vivo*, что С2-кинин не является медиатором возникновения отека у пациентов с ВАО и предоставили убедительные доказательства того, что именно брадикинин обуславливает повышенную проницаемость стенки сосудов у пациентов с ВАО [20]. На рис. 1 наглядно отражена суть эксперимента Л.Р. Шумейкера [21]. *Ex vivo* инкубация плазмы пациента с ВАО приводила к образованию фактора, повышающего проницаемость сосудов, то же самое происходило в пробирках с плазмой донора как без дефицита С1-ингибитора и с добавленными антителами к С1-ингибитору, так и с дефицитом компонента системы комплемента С2 и добавленными антителами к С1-ингибитору. Во всех этих случаях повышение проницаемости сосудов успешно купировалось с помощью кининазы или антагонистов рецептора брадикинина В2 (пробирки 1–3 на рис. 1) [20].

При инкубации плазмы донора с дефицитом высокомолекулярного кининогена (ВМК) и добавленными антителами к С1-ингибитору не наблюдалось образования фактора, повышающего проницаемость сосудов. Данный эксперимент и положил начало предположениям, что гены внутреннего пути активации свертывания крови (контактная система активации, от англ. *contact activation system*) могут участвовать в патогенезе ВАО [20].

После того как в 2000 г. Конрад Борк опубликовал данные о 36 пациентах из 10 неродственных семей с ВАО без дефицита С1-ингибитора, а в 2006 г. был идентифицирован новый ген, ответственный за формирование ВАО, информация о генах, отличных от С1-ингибитора и приводящих к ВАО, стремительно росла. Все выявленные к настоящему времени генетические нарушения, приводящие к формированию *pC1-INH-NAE*, обнаружены в генах контактной системы активации и кининкалликреиновой системы [22]. Схема формирования, взаимодействия и диссимиляции брадикинина при ангионевротическом отеке показана на рис. 2 [23].

Несмотря на то что термины «контактная система активации» и «кининкалликреиновая система» часто ошибочно используются как синонимы и невзирая на неоспоримое совпадение 2 систем, крайне важно подчеркнуть, что активация кининкалликреиновой системы может не зависеть от активации контактной системы активации, поскольку прекалликреин может быть активирован как по пути FXIIa-зависимым,

Рис. 1. Ex vivo генерация активности, повышающей проницаемость сосудов: 1 – плазма с дефицитом C1-ингибитора (плазма пациента с ВАО); 2 – плазма донора без дефицита C1-ингибитора и с добавленными антителами к C1-ингибитору; 3 – плазма донора с дефицитом C2 и добавленными антителами к C1-ингибитору; 4 – плазма донора с дефицитом ВМК и добавленными антителами к C1-ингибитору

Fig. 1. Ex vivo generation of vascular permeability-enhancing activity: 1 – plasma of a patient with HAE due to C1-inhibitor deficiency, 2 – normal level of C1-inhibitor plasma with added antibodies to C1-inhibitor, 3 – C2 deficiency plasma with added antibodies to C1-inhibitor, 4 – HMWK deficiency plasma with added antibodies to C1-inhibitor

так и по пути FXIIa-независимым, но каждый из этих путей будет заканчиваться образованием брадикинина [24]. Помимо FXIIa, описаны и другие активаторы прекалликреина – это пролилкарбоксипептидаза и белок теплового шока 90 [25].

Контактная система активации состоит из 3 белков плазмы крови, к числу которых относятся: фактор свертывания крови XII, прекалликреин и высокомолекулярный кининоген (ВМК) [24]. FXII и прекалликреин плазмы взаимно активируют друг друга с образованием активных протеаз FXIIa и плазменного калликреина. Затем плазменный калликреин расщепляет ВМК, что приводит к высвобождению брадикинина. Плазменный калликреин также способен расщеплять FXIIa, высвобождая меньшую активную протеазу FXII_f, которая может активировать классический путь системы комплемента (рис. 2). Плазменный калликреин, FXIIa и FXII_f контролируются C1-ингибитором, белком, дефицит которого коррелирует с формированием ВАО 1-го и 2-го типа [8, 26, 27]. FXII активируется на поверхности циркулирующих в плазме микровезикул – частиц форменных элементов крови или клеток эндотелия – и имеет ограниченную протеолитическую активность. Поверхность микровезикул вызывает изменение конформации связанного FXII и способствует его активации в α-FXIIa, таким образом происходит аутоактивация FXII [16]. Во время контактной активации FXII прекалликреин и фактор коагуляции XI связываются с активирующей поверхностью. Затем образованный α-FXIIa превращает прекалликреин в калликреин в присутствии ВМК [28].

Рис. 2. Схема взаимодействия компонентов систем комплемента, кинина/калликреиновой системы, каскада свертывания и фибринолиза при формировании ангионевротического отека и мишени существующей терапии: T1E-2 – тирозинпротеинкиназный рецептор; B2R – рецептор брадикинина B2; B1R – рецептор брадикинина B1; BMK – высокомолекулярный кининоген; красным показаны механизмы действия лекарств, которые в настоящее время одобрены для лечения ВАО с дефицитом C1-ингибитора; фиолетовым – препарат, прошедший все стадии клинических испытаний и находящийся на рассмотрении в FDA; голубым – препарат, клинические испытания которого находятся на завершающей стадии

Все типы ВАО наследуются как аутосомно-доминантные признаки с незначительной корреляцией между генотипом и фенотипом или ее отсутствием [29]. В литературе приводится описание нескольких гомозиготных генетических нарушений, которые были выявлены в большинстве случаев у пациентов, рожденных в браках между кровными родственниками либо среди пациентов с генетическими нарушениями с неполной пенетрантностью [30–32]. Все случаи с гомозиготными замещениями с неполной пенетрантностью имели сходные черты: пациенты с гомозиготными нарушениями имели проявление ВАО, в то время как родственники, гетерозиготные по генетическому изменению, не имели клинических проявлений ВАО, даже если у некоторых родственников старше 30 лет было выявлено снижение количества C1-ингибитора; у гомозиготных пациентов не детектировался C1q, что свойственно пациентам с приобретенным ангионевротическим отеком и дефицитом C1-ингибитора (C1-INH-AAE), однако ни у одного пациента не было выявлено сопутствующего лимфопролиферативного заболевания (как у C1-INH-AAE) [32]. Впервые гомозиготное нарушение у пациента с ВАО не из близкородственного брака было выявлено в 2013 г. у 21-летней женщины с дебютом заболевания в 16 лет [33]. Примечательным явилось то, что ни у матери, ни у отца не было данного генетического нарушения, ввиду чего оно было охарактеризовано как *de novo* [33].

Поскольку ВАО может возникать как спонтанно, так и в результате триггеров, это дает почву для размышлений о том, что триггеры, по всей видимости, не вызывают отек напрямую, а, скорее, снижают порог для инициирования атаки [34]. Кроме того, фактически одна и та же причина не всегда может спровоцировать приступ у отдельного пациента, либо характерные триггеры со временем могут изменяться. Но доказан неоспоримый факт, что локализованная инвазия патогенов будет предшествовать отеку, поскольку контактная система активируется в ответ на вирусные и бактериальные инфекции и стимулирует высвобождение брадикинина, увеличивая проницаемость эндотелиальных клеток, которую останавливают ингибиторы, такие как фактор свертывания крови XII или антагонисты рецептора брадикинина B2 [28]. Терапия 1-й линии включает в себя обоснованное результатами ряда исследований введение нативного или рекомбинантного C1-ингибитора как для купирования приступа ВАО, так и для профилактической терапии. Впоследствии доказательства эффективности икатибанта послужили дополнительным подтверждением того, что экспрессируемый рецептором брадикинина B2 играет ключевую роль в патогенезе ВАО [35].

К настоящему времени известно, что существуют 2 основные протеазы, которые генерируют кинины: калликреин плазмы крови и тканевый калликреин. Считается, что тканевый калликреин оказывает защитное действие только на сердечно-сосудистую систему и функцию почек. Тканевый калликреин продуцирует в основном Lys-брадикинин (каллидин) из низкомолекулярного кининогена (рис. 2), который действует преимущественно аутокринно или паракринно на рецепторы брадикинина B2 и B1, но Lys-брадикинин еще не был ассоциирован с ВАО [22]. Однако Des-Arg(9)-брадикинин обладает единственной природной последовательностью кинина, которая имеет субнанолярное сродство к рецептору брадикинина B1, что может указывать на то, что тканевая

калликреинкининовая система и рецептор брадикинина B1 могут быть сильно взаимосвязаны [16].

Как видно, описание nC1-INH-HAE в литературе привело к более глубокому изучению генетической основы ВАО по отношению к рецепторам брадикинина и ферментам, которые действуют на фибринолиз, контактную систему активации и кининкалликреиновую систему.

■ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ВРОЖДЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА, ВЫЗВАННОГО ДЕФИЦИТОМ C1-ИНГИБИТОРА (C1-INH-HAE)

В 99% случаев причиной ВАО являются генетические нарушения в гене SERPING1 (OMIM #606860), кодирующем C1-ингибитор. Структурные аномалии гена SERPING1 у пациентов с C1-INH-HAE очень гетерогенны и распределены достаточно равномерно по всему гену. Для них характерны: точечные мутации, приводящие к замене аминокислоты или формированию стоп-кодона; мутации в сплайс-сайтах; генетические нарушения в регуляторных регионах; мелкие делеции/вставки, приводящие к сдвигу рамки считывания в гетерозиготном состоянии.

К настоящему времени выявлено более 560 мутаций, вызывающих количественный или функциональный дефицит C1-ингибитора [36]. Для гена SERPING1 характерны спонтанные генетические изменения, и в 20–25% случаев генетические нарушения возникают de novo. [7]. Из этого следует, что семейный анамнез при ВАО, обусловленном дефицитом C1-ингибитора, будет отягощен в 75–80% случаев.

Выделяют 2 типа ВАО ввиду дефицита C1-ингибитора. 1-й тип ВАО является количественным дефицитом C1-ингибитора ($\approx 85\%$), 2-й тип – функциональным дефицитом C1-ингибитора ($\approx 15\%$). Уровень C1-ингибитора в сыворотке крови при ВАО 1-го типа будет снижен, как правило, более чем на 50% от нижнего значения нормы, однако при ВАО 2-го типа уровень C1-ингибитора будет оставаться в норме или будет повышен. Так как при ВАО 2-го типа C1-ингибитор вырабатывается в достаточном количестве, нефункционирующий C1-ингибитор не расходуется и может накапливаться.

ВАО 1-го типа формируется из-за недостаточной секреции C1-ингибитора ввиду неправильного сворачивания белка, вызванного генетическими нарушениями. Белки приобретают свою естественную трехмерную структуру с помощью физического процесса – фолдинга белка [37]. Первоначально каждый белок существует в виде развернутого полипептида или случайной спирали, которые преобразуются в линейную последовательность аминокислот при трансляции мРНК. Когда полипептидная цепь синтезируется рибосомой, линейная цепь аминокислотной последовательности начинает складываться в свойственную белку третичную структуру [38]. Генетические нарушения могут снижать термодинамическую стабильность белка за счет увеличения свободной энергии нативного состояния, что способно приводить как к неправильному трехмерному сворачиванию белка, так и к неспособности белка свернуться в нативную структуру. Конфигурационное пространство белка во время сворачивания визуализировали в виде энергетической воронки еще в 1997 г. К.А. Дилл и Х.С. Чан [38].

Развернутая полипептидная цепь начинается на вершине энергетического ландшафта, и по мере того как она образует внутрицепочечные контакты, снижая свою свободную энергию (и опускаясь по воронке), количество конформаций, которые она может выбрать, постепенно уменьшается. В конечном итоге белок достигает уникального нативного состояния при энергетическом минимуме (рис. 3А) [38]. Генетические нарушения могут привести к нарушению термодинамических процессов, что спровоцирует образование кинетических ловушек. Кинетические ловушки образуются в результате того, что воронка складывается под действием потенциала электромагнитного поля. Таким образом, полипептидная цепь может быть кинетически захваченной в локальных энергетических минимумах, что, в свою очередь, приведет к нарушению правильного сворачивания белка и тем самым вызовет дестабилизацию структуры (рис. 3В) [38].

BAO 2-го типа формируется из-за недостаточной активности C1-ингибитора. У большинства пациентов с BAO 2-го типа мутации находятся в реактивном центре молекулы или рядом с ним (P1-P1') [39]. Наиболее часто в популяции встречается изменение 1 из 3 нуклеотидов, кодирующих аминокислоту, расположенную в положении 466, что приводит к изменению аминокислоты Arg в Ser, His, Leu или Cys [40]. C1-ингибитор входит в состав суперсемейства серпинов, белки которого действуют как необратимые «ингибиторы-самоубийцы», поскольку они путем захвата ингибируют единичную протеазу и могут действовать только 1 раз [40]. Таким образом, они необратимо ингибируют свою протеазу-мишень, претерпевая большое конформационное изменение, которое нарушает структуру протеазы и мешает ей завершить катализ (рис. 4) [38, 41].

Рис. 3. Энергетические воронки моделей К.А. Дилла и Х.С. Чана: А – идеализированный энергетический ландшафт для сворачивания белка; В – энергетический ландшафт с кинетическими ловушками

Fig. 3. Energy funnels of K.A. Dill and H.C. Chan: A – funnels representing an idealized energy landscape for protein folding; B – funnels representing a rugged energy landscape with kinetic traps

Рис. 4. Механизм функциональной активности С1-ингибитора: красным обозначена петля реактивного центра; синим – цепи β-листа; черным – фермент

Fig. 4. Mechanism of functional activity of C1-inhibitor: the reactive center loop pictured in red, β-sheet strands – in blue, an enzyme – black

Нативный С1-ингибитор содержит 3 β-листа (А–С) и 9 α-спиралей (А–І). Петля реактивного центра представляет собой псевдосубстрат для протеазы-мишени в верхней части молекулы. При взаимодействии с протеазой-мишенью образуется комплекс Михаэлиса. Расщепление петли протеазой приводит к образованию 4-й цепи в β-листе. Это перемещает ковалентно связанный фермент от верхнего полюса С1-ингибитора к нижнему. В результате протеаза необратимо захватывается, искажается и инактивируется. Конечный серпинферментный ковалентный комплекс, как правило, затем связывается с серпинспецифичными рецепторами клеток печени, иногда и путем поглощения нейтрофилами и моноцитами, и выводится из кровотока [41]. Так, С1-ингибитор блокирует активацию белков системы комплемента, подавляет активность факторов XI и XII свертывания крови, образование плазмина и калликреина, а также участвует в регуляции сосудистой проницаемости. Мутации в реактивном центре молекулы приводят к нарушению этого процесса, тем самым С1-ингибитор не может ингибировать протеазы в кровотоке, т. е. функционировать.

■ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ВРОЖДЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА С НОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ С1-ИНГИБИТОРА (NC1-INH-HAE)

На долю nC1-INH-HAE приходится около 1% от всех БАО. Данная группа подразделяется на БАО вследствие мутаций в генах FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6 и БАО неизвестного происхождения [8, 9].

На данный момент в литературе упоминаются 615 пациентов (из 223 семей) с БАО, не зависящим от C1-ингибитора, с выявленным генетическим нарушением [9]. Механизмы формирования отека при nC1-INH-НАЕ в литературе охарактеризованы не так хорошо, как механизмы возникновения отека ввиду дефицита C1-ингибитора. Механизмы классифицированы на подтипы в соответствии с генетической поломкой. Поскольку самым первым подтипом nC1-INH-НАЕ был выделен FXII-БАО (в 2006 г. [42]), механизм формирования отека ввиду мутаций в гене, кодирующем фактор свертывания крови XII, наиболее изучен. К FXII-БАО приводят 4 генетических нарушения, которые расположены в 9-м экзоне гена FXII: c.983C>A//G, p.Thr309Lys//Arg, дупликация 18 нуклеотидов (c.892_909dup) и делеция 72 нуклеотидов (c.971_1018+24del72). Было доказано на мышинных моделях *in vivo* и *in vitro*, что мутации p.Thr309Lys и p.Thr309Arg повышают восприимчивость аутоактивации профермента FXII, что приводит к чрезмерной активации и образованию брадикинина через кининкалликреиновую систему [43]. Также эти мутации приводят к ускоренной активации фактора свертывания крови XII плазмином. На данный момент в литературе сообщается о 452 пациентах из 186 семей с генетически подтвержденным FXII-БАО. Большинство пациентов диагностировано в Бразилии, Франции, Испании и Германии [12].

Детектированное в 2017 г. уникальное генетическое нарушение в 9-м экзоне гена плазминогена (PLG, c.988A>G, p.Lys330Glu) у ряда пациентов с nC1-INH-НАЕ послужило причиной еще более глубокого исследования механизмов, участвующих в формировании брадикинина [44]. Плазминоген – циркулирующий профермент, из которого образуется белок плазмин [25]. На данный момент в литературе сообщается о 146 пациентах из 33 семей с генетически подтвержденным PLG-БАО. Большинство пациентов диагностировано в Германии (76%, n=111), единичные случаи – во Франции, Болгарии, Испании, США и Японии [12].

Хотя еще нет экспериментальных данных, которые могут помочь понять молекулярный механизм PLG-БАО, сконструированная компьютерная модель белка убедительно свидетельствует о том, что однонуклеотидная замена, приводящая к изменению аминокислоты Lys на аминокислоту Glu в 330-м положении по белку (p.K330E), обуславливает увеличение функциональной активности гена PLG [45]. Подтверждением того, что именно повышение функциональной активности плазминогена связано с БАО, являются факты утолщения мембран (например, деревянистый конъюнктивит и гингивит) у пациентов с дефицитом плазминогена, а также отсутствие приступов ангионевротического отека у пациентов с дефицитом плазминогена [46]. А тот факт, что применение антифибринолитиков у пациентов с PLG-БАО приводит к уменьшению приступов отеков, усиливает биологическую достоверность участия контактной системы активации в патогенезе PLG-БАО [44] (рис. 2).

Плазминоген также участвует в фибринолитической системе. Во время тромботического эпизода фибринолиз ускоряется, а количество продукта распада фибрина (D-димера) значительно увеличивается [29]. Как известно, уровень D-димера значительно повышается во время приступов у пациентов с БАО и незначительно увеличен в бессимптомный период у тех же пациентов, но все равно выше по сравнению со здоровой контрольной группой [47].

Нефибринолитическая активность плазмина также проявляется на поверхностях эндотелиальных клеток. В физиологических условиях активация контактной системы уравнивается не только С1-ингибитором, но и ингибиторами активации плазминогена PAI-1 и PAI-2. Во время острых приступов ВАО повышается регуляторное влияние урокиназы с последующим повышением брадикинина. Это подтверждает, что местная генерация плазмина играет важную роль в развитии проницаемости кровеносных сосудов [48]. Исследования Мааса в 2019 г. продемонстрировали, что контактная система активации и система активации плазминогена строго функционально связаны и не только FXIIa может действовать как активатор плазминогена, но и плазмин может действовать как активатор FXII [49].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) продуцируется в сосудистой системе гладкомышечными клетками и, так же как и плазмин, индуцирует проницаемость кровеносных сосудов. В моделях на животных сверхэкспрессия VEGF-индуцированной утечки из кровеносных сосудов и антагонизм VEGF уменьшали утечку плазмы из сосудов [29]. Кроме того, концентрации VEGF были обнаружены у пациентов с нарушениями, характеризующимися повышенной проницаемостью сосудов (синдром системной повышенной проницаемости капилляров и сепсис). Детектированное в 2018 г. уникальное генетическое нарушение в гене ANGPT1 у 4 симптомных членов одной семьи из Италии открыло принципиально новый механизм формирования ВАО [50]. Было доказано, что мутация потери функции во 2-м экзоне гена ANGPT1 (с.807G>T, p.Ala119Ser), ассоциированная с nC1-INH-HAE, приводит к частичному нарушению механизма модуляции стимуляции VEGF на эндотелиальных клетках, что, в свою очередь, стимулирует развитие проницаемости кровеносных сосудов [51]. Таким образом, ANGPT1-BAO вследствие генетического нарушения p.Ala119Ser препятствует мультимерной агрегации белка, которая необходима для блокировки тирозинпротеинкиназного рецептора (TIE2), играющего роль в ограничении проницаемости сосудов от многочисленных медиаторов воспаления [51] (рис. 2).

В 2019 г. Конрад Борк идентифицировал уникальное генетическое нарушение у 6 пациентов из Германии с ВАО и нормальным уровнем С1-ингибитора в гене KNG1 [52]. Ген KNG1 кодирует высокомолекулярный кининоген. Скорее всего, мутация в 10-м экзоне гена KNG1 (с.1136T>A, p.Met379Lys) приводит к образованию функционально активного, но aberrантного брадикинина. Синтез aberrантного брадикинина приводит к увеличению периода полураспада брадикинина и, следовательно, к более высокой, чем обычно, активности брадикинина [52]. В 2020 и 2021 гг. группы исследователей из Италии и Германии во главе с профессором А. Ариано и профессором К. Борком с помощью полногеномного секвенирования выявили уникальные генетические нарушения в 7-м экзоне гена MYOF (с. 651 G>T, p.Arg217Ser) и 2-м экзоне гена HS3ST6 (с. 430 A>T, p. Thr144Ser) у 7 пациентов с nC1-INH-HAE [9, 53]. Мутация в гене MYOF приводит к аномальной продукции белка миоферлина, который связан с передачей сигнала фактора роста эндотелия сосудов [53]. Мутация в гене HS3T6 приводит к тому, что белок не может переносить сульфогруппы в положение 3-ОН гепарансульфата, что обуславливает частичный синтез гепарансульфата. Теоретически

это влияет на взаимодействия ключевых молекул, ответственных за проницаемость сосудов на поверхности клетки [9].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание патогенеза БАО сильно изменилось после того, как в 2000 г. профессор Конрад Борг с соавторами продемонстрировал наследственную форму ангионевротического отека без дефицита С1-ингибитора [54], после чего первоначальная гипотеза о том, что БАО – это исключительно моногенное заболевание, начала постепенно изменяться. В настоящее время найдены генетические нарушения, приводящие к формированию БАО, расположенные не только в гене SERPING1, но и в генах FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF и HS3ST6. Кроме этого, были представлены убедительные доказательства того, что присутствие Т-аллели в функциональном полиморфизме с.-46С/Т в гене FXII значимо коррелирует с более поздним дебютом у пациентов с БАО ввиду дефицита С1-ингибитора в европейской популяции [55]. Все эти факты могут еще больше добавить подтверждений к гипотезе о том, что приступы БАО происходят по причине локальной активации контактной системы и не являются следствием активации системы комплемента. Таким образом, аномальная гиперактивация контактной системы активации и кининкалликреиновой системы с повышенным производством брадикинина, полученным при расщеплении ВМК при участии прекалликреина, в настоящее время считается главным пусковым механизмом приступов БАО.

В эру высокопроизводительного секвенирования диагностика наследственных заболеваний стала проще, дешевле и быстрее. Пациенту с предположительным диагнозом, носящим наследственный характер, можно выполнять как исследование одного гена или панелей генов (включающих ≈10–500 генов), так и полногеномное и полноэкзомное секвенирование. Зная генетическую причину БАО, можно не только поставить точный диагноз и дифференцировать по типам, но и верифицировать заболевание на досимптомной (доклинической) стадии, а также проводить генетическое консультирование семьи. В случае БАО, не зависящего от С1-ингибитора, обнаружение генетических изменений необходимо для постановки точного диагноза, поскольку на данный момент не существует биологических маркеров или четких клинических и лабораторных диагностических критериев.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mansi M. (2015) Presentation, diagnosis and treatment of angioedema without wheals: a retrospective analysis of a cohort of 1058 patients. *J. of Intern. Med.*, vol. 277, no 5, pp. 585–593.
2. Cicardi M. (2014) Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, vol. 69, no 5, pp. 602–616.

3. Zuraw B.L. (2008) Clinical practice. Hereditary angioedema. *N. Engl. J. Med.*, vol. 359, no 10, pp. 1027–1036.
4. Longhurst H., Cicardi M. (2012) Hereditary angio-oedema. *The Lancet*, vol. 379, no 9814, pp. 474–481.
5. Papadopoulou-Alataki E. (2010) Hereditary angioedema: study of families, molecular diagnosis and treatment. *Abstr. XIVth Meeting of the European Society for Immunodeficiencies*. Istanbul (Turkey), p. 136.
6. Maas C. (2019) Hereditary Angioedema: Insights into inflammation and allergy. *Molecular Immunology*, vol. 112, pp. 378–386.
7. Pappalardo E. (2000) Frequent de novo mutations and exon deletions in the C1inhibitor gene of patients with angioedema. *The J. of Allergy and Clin. Immunol.*, vol. 106, no 6, pp. 1147–1154.
8. Cicardi M., Zuraw B.L. (2018) Angioedema due to bradykinin dysregulation. *The J. of Allergy and Clin. Immunol. In Pract.*, vol. 6, no 4, pp. 1132–1141.
9. Bork K. (2021) Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *J Allergy Clin Immunol.*, Jan 25:S0091-6749(21)00094-4.
10. Zanichelli A. (2021) The Global Registry for Hereditary Angioedema due to C1-Inhibitor Deficiency. *Clin Rev Allergy Immunol.*, vol. 61, no 1, pp. 77–83.
11. Zanichelli A. (2018) Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clin. and Transl. Allergy*, vol. 8.
12. Bork K. (2020) Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative Evidence. *Orphanet J Rare Dis.*, vol. 289, no 15, pp. 1–14.
13. Betschel S. (2019) The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, vol. 15, no 1.
14. Cicardi M. (2016) Novelities in the Diagnosis and Treatment of Angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.*, vol. 26, no 4, pp. 212–221.
15. Banerji A. (2018) Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, vol. 320, no 20, pp. 2108–2121.
16. Marceau F. (2020) Bradykinin receptors: agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int. Immunopharmacol.*, vol. 82.
17. Komarova Y., Malik A.B. (2010) Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways. *Annu. Rev. of Physiol.*, vol. 72, pp. 463–493.
18. Wu M.A. (2020) The central role of endothelium in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Int. Immunopharmacol.*, vol. 82.
19. Davis 3rd AE. (2008) Biological activities of C1 inhibitor. *Mol Immunol.*, no 45, pp. 4057–4063.
20. Shoemaker L.R. (1994) Hereditary angioneurotic oedema: characterization of plasma kinin and vascular permeability-enhancing activities. *Clin. and Exp. Immunol.*, vol. 95, no 1, pp. 22–28.
21. Zuraw B. (2020) *Pathophysiology of HAE. Reimagine summit 2020*. Available at: <https://takedaicmea-reimagine-summit.com> (accessed October 27, 2020).
22. Kaplan A.P., Joseph K. (2017) Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol. and Allergy Clin. of North Am.*, vol. 37, no 3, pp. 513–525.
23. Guryanova I.E. (2021) Molecul'arno-geneticheskaya diagnostika vrozhdynnogo angionevroticheskogo otyoka [Molecular and genetic diagnosis of hereditary angioedema]. *Vesti Natsyonal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskih navuk*, vol. 18, no 1, pp. 25–35.
24. Schmaier A.H. (2016) The contact activation and kallikrein/kinin systems: pathophysiologic and physiologic activities. *J. of Thromb. and Haemost.*, vol. 14, no 1, pp. 28–39.
25. Joseph K. (2013) Factor XII-independent activation of the bradykinin-forming cascade: implications for the pathogenesis of hereditary angioedema types I and II. *The J. of Allergy and Clin. Immunol.*, vol. 132, no 2, pp. 470–475.
26. Ferrara A.L. (2020) Hereditary angioedema attack: what happens to vasoactive mediators? *Int. Immunopharmacol.*, vol. 78.
27. De Maat S. (2014) Tracking down contact activation – from coagulation in vitro to inflammation in vivo. *Int. J. of Lab. Hematol.*, vol. 36, no 3, pp. 374–381.
28. Margaglione M. (2019) Hereditary angioedema: looking for bradykinin production and triggers of vascular permeability. *Clin. and Exp. Allergy*, vol. 49, no 11, pp. 1395–1402.
29. Zuraw B.L., Christiansen S. C. (2016) How we manage persons with hereditary angioedema. *Br. J. of Haematol.*, vol. 173, no 6, pp. 831–843.
30. Verpy E. (1996) Exhaustive mutation scanning by fluorescence-assisted mismatch analysis discloses new genotype-phenotype correlations in angioedema. *Am. J. of Hum. Genet.*, vol. 59, no 2, pp. 308–319.
31. Blanch A. (2006) First case of homozygous C1 inhibitor deficiency. *The J. of Allergy and Clin. Immunol.*, vol. 118, no 6, pp. 1330–1335.
32. Lopez-Lera A. (2010) A new case of homozygous C1-inhibitor deficiency suggests a role for Arg378 in the control of kinin pathway activation. *The J. of Allergy and Clin. Immunol.*, vol. 126, no 6, pp. 1307–1310.
33. Bafunno V. (2013) De novo homozygous mutation of the C1 inhibitor gene in a patient with hereditary angioedema. *The J. of Allergy and Clin. Immunol.*, vol. 132, no 3, pp. 748–750.
34. Bernstein J.A. (2018) Severity of hereditary angioedema, prevalence, and diagnostic considerations. *The Am. J. of Manag. Care.*, vol. 24, no 14, pp. 292–298.
35. Levi M., Cohn D. M., Zeerleder S. (2018) Hereditary angioedema: linking complement regulation to the coagulation system. *Res. and Pract. in Thromb. and Haemost.*, vol. 3, no 1, pp. 38–43.
36. (2020) *Ensembl genome browser 95. Ensembl release 97*. Available at: <http://www.ensembl.org/index.html> (accessed April 24, 2020).
37. Englander S.W., Mayne L. (2014) The nature of protein folding pathways. *Proc. of the Natl. Acad. of Sci. of the U. S. of A.*, vol. 111, no 45, pp. 15873–15880.
38. Horwich A. (2002) Protein aggregation in disease: a role for folding intermediates forming specific multimeric interactions. *The J. of Clin. Invest.*, vol. 110, no 9, pp. 1221–1232.
39. Bos I.G., Hack C.E., Abrahams J.P. (2002) Structural and functional aspects of C1-inhibitor. *Immunobiology*, vol. 205, no 4–5, pp. 518–533.
40. Germeis A.E., Speletas M. (2016) Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin. Rev. in Allergy & Immunol.*, vol. 51, no 2, pp. 170–182.
41. Gooptu B., Lomas D.A. (2009) Conformational pathology of the serpins: themes, variations, and therapeutic strategies. *Annu. Rev. of Biochem.*, vol. 78, pp. 147–176.
42. Dewald G., Bork K. (2006) Missense mutations in the coagulation factor XII (Hageman factor) gene in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 343, no 4, pp. 1286–1289.
43. Björkqvist J. (2015) Defective glycosylation of coagulation factor XII underlies hereditary angioedema type III. *The J. of Clin. Invest.*, vol. 125, no 8, pp. 3132–3146.

44. Bork K. (2018) Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*, vol. 73, no 2, pp. 442–450.
45. Dewald G. (2018) A missense mutation in the plasminogen gene, within the plasminogen kringle 3 domain, in hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*, vol. 498, no 1, pp. 193–198.
46. Celkan T. (2017) Plasminogen deficiency. *J. of Thromb. and Thrombolysis*, vol. 43, no 1, pp. 132–138.
47. Márkus B. (2019) Serum fetuin-A, tumor necrosis factor alpha and C-reactive protein concentrations in patients with hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J. of Rare Dis.*, vol. 14, no 1, pp. 67.
48. Castellano G. (2018) A transcriptomics study of hereditary angioedema attacks. *The J. of Allergy and Clin. Immunol.*, vol. 142, no 3, pp. 883–891.
49. Maas C. (2019) Plasmininflammation—an emerging pathway to bradykinin production. *Front. in Immunol.*, vol. 10.
50. Bafunno V. (2018) Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *The J. of Allergy and Clin. Immunol.*, vol. 141, no 3, pp. 1009–1017.
51. D'Apolito M. (2019) Angiotensin-converting enzyme 1 haploinsufficiency affects the endothelial barrier and causes hereditary angioedema. *Clin. and Exp. Allergy*, vol. 49, no 5, pp. 626–635.
52. Bork K. (2019) Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*, vol. 74, no 12, pp. 2479–2481.
53. Ariano A. (2020) A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*, vol. 75, no 11, pp. 2989–2992.
54. Bork K. (2000) Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor activity in women. *The Lancet*, vol. 356, no 9225, pp. 213–217.
55. Gianni P. (2017) Genetic Determinants of C1 Inhibitor Deficiency Angioedema Age of Onset. *Int Arch Allergy Immunology*, vol. 174, pp. 200–204.

Подана/Submitted: 11.10.2021

Принята/Accepted: 01.12.2021

Контакты/Contacts: guryanovairina1985@gmail.com