

Adīne Kaņepa

ORCID 0000-0002-8125-3637

Hereditāra angioedēma:
klīniskā un ģenētiskā izpēte

Promocijas darbs – disertācija – zinātnes doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph. D.*)” iegūšanai

Nozaru grupa – medicīnas un veselības zinātnes

Nozare – klīniskā medicīna

Apakšnozare – alergoloģija

Promocijas darba vadītāja:

Dr. med. profesore **Natalja Kurjāne**,
Rīgas Stradiņa universitāte, Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija
un Bioloģijas un mikrobioloģijas katedra, Latvija

Zinātniskās konsultantes:

Dr. med. profesore **Henriette Farkas**,
Semmelveisa universitāte, Ungārija

Dr. med. **Linda Gailīte**,
Rīgas Stradiņa universitāte,
Molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija, Latvija

Rīga, 2026



Pētījums veikts ar projekta Nr. 5.2.1.1.i.0/2/24/I/CFLA/005
“RSU iekšējā un RSU ar LSPA ārējā konsolidācija” doktorantūras grantu atbalstu

NACIONĀLAIS
ATTĪSTĪBAS
PLĀNS 2020



EIROPAS SAVIENĪBA
Eiropas Sociālais
fonds

IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Pētījums veikts ar projekta Nr. 8.2.2.0/20/I/004
“Atbalsts doktorantu iesaistei zinātniski pētnieciskajā un studiju darbā” atbalstu



FLPP
FUNDAMENTĀLO UN
LIETIŠĶO PĒTĪJUMU
PROJEKTI

Promocijas darbs veikts ar Latvijas zinātņu padomes
Fundamentālo un lietišķo pētījumu projektu Nr. Izp-2020/1-0269 atbalstu

RSU Rīgas
Stradiņa
Universitāte

Promocijas darbs veikts ar Rīgas Stradiņa universitātes
Doktorantūras studiju grantu atbalstu

Anotācija

Hereditāra angioedēma (HAE) ir reta, dzīvību apdraudoša, autosomāli dominanti pārmantojama slimība, kuras diagnostika un ārstēšana joprojām ir izaicinājums gan klīniskajā praksē, gan zinātniskajā pētniecībā. Neskatoties uz arvien pieejamākiem molekulāriem diagnostikas rīkiem un specifisku terapiju, HAE bieži tiek novēloti atpazīta vai sajaukta ar citām angioedēmas formām. Ņemot vērā slimības mainīgo klīnisko izpausmju spektru, ģenētisko heterogenitāti un nepieciešamību pēc personalizētas pieejas pacientu vadībā, HAE izpēte ir aktuāla gan Latvijas mērogā, gan starptautiskā kontekstā. Promocijas darbs “Hereditāra angioedēma: klīniskā un ģenētiskā izpēte” ir veltīts šīs slimības visaptverošai raksturošanai Latvijas pacientu populācijā.

HAE patogēnēzē būtiska loma ir C1 esterāzes inhibitora (C1-INH) kvantitatīvam un/vai kvalitatīvam deficītam, ko ietekmē patogēni varianti *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNGL1*, *MYOF* vai *HS3ST6* gēnos. Klīniski tā izpaužas ar recidivējošu ādas, gremošanas trakta un elpceļu tūsku. Pētījuma mērķis bija raksturot HAE klīniskās iezīmes, identificēt patogēnus variantus, kā arī izziņāt iespējamus biomarkķerus slimības diagnostikai.

Pētījumā tika iekļauti visi Latvijā diagnosticētie HAE pacienti, kā arī idiopātiskas angioedēmas pacienti un veseli indivīdi kontroles grupās. Veikta plaša klīniskā un epidemioloģiskā izpēte, analizējot datus, kas iegūti no HAE pacientu medicīniskajām kartēm, strukturētas intervijas veidā un no pacientu aizpildītas anketas. Veikta standarta ģenētiskā analīze, izmantojot Sangera sekvencēšanu *SERPING1* gēnam pacientiem ar HAE I/II tipu un *F12*, *PLG*, *ANGPT1* gēnu reģioniem pacientiem ar aizdomām par HAE ar normālu C1 inhibitora līmeni un funkciju (nC1-INH HAE). Veikta padziļināta ģenētiskā analīze, izmantojot genoma sekvencēšanu (GS) retu nekodējošu un strukturālu variantu identificēšanai HAE I/II tipa pacientiem, kuriem ar standarta ģenētisko izmeklēšanu netika atklāts patogēns variants, un izmantojot eksoma sekvencēšanu (ES) gēnu paneļa analīzei pacientiem ar aizdomām par nC1-INH HAE. Pētāmās un kontroles grupu dalībniekiem veikta metabolītu paneļa analīze asinīs, izmantojot šķidrums hromatogrāfijas-masas spektrometrijas (LC-MS) tehnoloģiju, ar mērķi identificēt potenciāli jaunus laboratoriskos biomarkķerus HAE diagnostikai.

Pētījumā secināts, ka HAE prevalence Latvijā ir zemāka, nekā norādīts literatūrā un salīdzinājumā ar citu valstu pētījumiem. Tāpat secināts, ka HAE pacientu klīniskā daudzveidība Latvijā, tostarp tūsku lokalizācija, prodromālie simptomi, provocējošie faktori u. c., būtiski neatšķiras no literatūrā aprakstītajiem datiem, bet laiks kopš pirmajiem simptomiem līdz diagnozes precizēšanai Latvijā salīdzinājumā ar citu valstu datiem norāda uz būtiski novēlotu HAE diagnozes noteikšanu.

Ar standarta ģenētisko izmeklēšanu, izmantojot Sangeru sekvencēšanu HAE I/II tipa pacientiem tika identificēti izraisošie ģenētiskie varianti *SERPING1* gēnā, bet pacientu grupā ar nC1-INH HAE ģenētiski diagnoze tika apstiprināta vienam pacientam, identificējot patogēno variantu *PLG* gēnā. Paplašināta ģenētiskā izmeklēšana, izmantojot GS un ES HAE pacientu grupā, papildu rezultātus nesniedza. Ar GS neizdevās atklāt retus un nekodējošus strukturālus variantus. Tomēr negatīvie ģenētisko izmeklējumu rezultāti mudināja pārskatīt diagnozes, identificējot alternatīvus klīnisko simptomu iemeslus. GS var ne tikai palīdzēt identificēt pacientus, kuriem ir nezināmi ģenētiski varianti, ļaujot uzsākt savlaicīgu un precīzu terapiju, bet, kā pierāda pētījuma rezultāti, tai ir būtiska nozīme arī angioedēmas iemesla precizēšanai, diagnozes pārskatīšanai, ja plašas ģenētiskās izmeklēšanas rezultātā patogēni varianti netiek identificēti.

Metaboloma pētījuma rezultāti ļāva identificēt vairākus būtiskus metabolītus, tostarp izovalerilkarnitīnu, hidroksiprolīnu un cistīnu kā potenciālus biomarkierus HAE diagnostikā. Turklāt vairāku metabolītu kombinācijas, piemēram, hidroksiprolīna un cistīna attiecība pret kreatinīnu un izovalerilkarnitīnu ($(OH-Pro \times Cys)/(Cr \times IVC)$), varētu būt kā papildu diagnostikas kritērijs HAE noteikšanai.

Promocijas darbs apkopo klīnisko izpausmju daudzveidību HAE pacientiem Latvijā, sniedz būtisku ieguldījumu HAE ģenētisko iemeslu izpratnē, uzsver ģenētiskās izmeklēšanas nozīmi pacientiem ar bioķīmiski un/vai klīniski apstiprinātu HAE, veicina agrīnas un precīzas diagnostikas iespēju paplašināšanu, kā arī personalizētas terapijas attīstību, vienlaikus piedāvājot praktiskus ieteikumus turpmākās pētniecības virzieniem un HAE pacientu aprūpes pilnveidei Latvijā.

Atslēgvārdi: hereditāra angioedēma, C1-inhibitora deficīts, *SERPING1* gēns, metaboloms, biomarkieri.

Abstract

Hereditary Angioedema: Clinical and Genetic Research

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, potentially life-threatening, autosomal dominant disorder, the diagnosis and management of which continue to pose significant challenges in both clinical practice and research. Despite increasing availability of molecular diagnostic tools and targeted therapies, HAE is often diagnosed with delay or misclassified as other types of angioedema. Due to the wide spectrum of clinical manifestations, underlying genetic heterogeneity, and the need for a personalized management approach, research into HAE remains of high relevance both in Latvia and internationally. The dissertation “Hereditary angioedema: clinical and genetic research” is dedicated to the comprehensive characterization of this disease within the Latvian patient population.

The pathogenesis of HAE primarily results from a quantitative and/or functional deficiency of C1 esterase inhibitor (C1-INH), caused by pathogenic variants in genes such as *SERPING1*, *F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF*, or *HS3ST6*. Clinically, it presents with recurrent angioedema of the skin, gastrointestinal tract, and airways. The primary aims of the study were to characterize the clinical features of HAE, identify disease-causing genetic variants, and explore potential biomarkers for improved diagnostics.

The study included all diagnosed HAE patients in Latvia, as well as individuals with idiopathic angioedema and healthy controls. A comprehensive clinical and epidemiological evaluation was performed, based on data extracted from medical records, structured interviews, and patient-reported questionnaires. Standard genetic analysis was performed using Sanger sequencing of the *SERPING1* gene in patients with HAE type I/II and of the *F12*, *PLG*, *ANGPT1* gene regions in patients with suspected HAE with normal C1 inhibitor levels and function (nC1-INH HAE). Advanced genetic analysis was conducted using genome sequencing (GS) to identify rare non-coding and structural variants in HAE type I/II patients in whom no pathogenic variant was detected by standard genetic testing, and using exome sequencing (ES) for gene panel analysis in patients with suspected nC1-INH HAE. In both patient and control groups, metabolomic profiling of blood samples was performed using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) to identify novel biomarkers for HAE diagnosis.

The study revealed that the prevalence of HAE in Latvia is lower than reported in the literature and in other countries. The clinical presentation of Latvian patients, including edema localization, prodromal symptoms, and trigger factors, was largely consistent with previously published data. However, a significant diagnostic delay from symptom onset to confirmation was observed, highlighting underrecognition of the disease in clinical settings.

Standard genetic testing using Sanger sequencing identified causative *SERPING1* variants in HAE types I and II patients, whereas in the nC1-INH HAE cohort genetic confirmation was achieved in one individual through detection of a pathogenic *PLG* variant.

Advanced genetic analysis, comprising GS and ES, yielded no additional pathogenic findings. GS was unable to detect any rare noncoding or structural variants. These negative findings nonetheless prompted a systematic reevaluation of clinical diagnoses, thereby uncovering alternative causes of clinical symptoms. Furthermore, beyond its capacity to identify novel genetic aberrations and to guide timely, precision-based therapies, GS – as demonstrated by our study – serves an essential role in elucidating the pathogenesis of angioedema and refining diagnostic determinations when extensive genetic screening fails to reveal pathogenic variants.

Metabolomic analysis led to the identification of several potential biomarkers for HAE, including isovalerylcarnitine, hydroxyproline and cystine, which may serve as novel indicators for disease detection. Moreover, combinations of multiple metabolites – such as the ratio of hydroxyproline and cystine to creatinine and isovalerylcarnitine $(OH-Pro \times Cys)/(Cr \times IVC)$ – may constitute an ancillary diagnostic biomarker for HAE.

In conclusion, this dissertation offers a comprehensive overview of the clinical variability of HAE in Latvia, contributes to the understanding of its genetic basis, and highlights the diagnostic value of extended genetic and metabolomic investigations. It supports the advancement of early, accurate diagnosis and the development of personalized therapeutic strategies, while also offering practical recommendations for future research directions and improved patient care in hereditary angioedema.

Keywords: hereditary angioedema, C1-inhibitor deficiency, *SERPING1* gene, metabolome, biomarkers.

Satura rādītājs

Anotācija	3
Abstract	5
Darbā izmantotie saīsinājumi	9
Ievads	12
Darba mērķis.....	13
Darba uzdevumi.....	13
Darba hipotēzes	14
Darba novitāte.....	14
Personīgais ieguldījums.....	14
Ētiskie aspekti.....	15
Sadarbības partneri	15
1. Literatūras apskats	16
1.1. Angioedēmas un hereditāras angioedēmas definīcijas.....	16
1.2. Vēsture	16
1.3. Klasifikācija	16
1.4. Epidemioloģija	17
1.5. Etioloģija un patogēnēze	17
1.6. Patogēni varianti <i>SERPING1</i> gēnā.....	18
1.7. Patogēni varianti <i>F12</i> gēnā	19
1.8. Patogēni varianti <i>PLG</i> gēnā	20
1.9. Patogēni varianti <i>ANGPT1</i> gēnā	20
1.10. Patogēni varianti <i>KNG1</i> gēnā.....	21
1.11. Patogēni varianti <i>MYOF</i> gēnā	21
1.12. Patogēni varianti <i>HS3ST6</i> gēnā.....	22
1.13. Patogēni varianti <i>CPN1</i> un <i>DAB2IP</i> gēnos.....	22
1.14. Klīniskā aina	23
1.15. Diagnostika	24
1.16. Ģenētiskās diagnostikas metodes hereditāras angioedēmas gadījumā	26
1.17. Diferenciāldiagnostika	27
1.18. Prognoze.....	28
1.19. Ārstēšana	29
1.20. Metaboloms un tā noteikšana.....	30
1.20.1. Metodes metaboloma noteikšanai	31
1.20.2. Metaboloma noteikšana ikdienas klīniskajā praksē	31
1.20.3. Metaboloma pētījumi hereditāras angioedēmas jomā.....	32
1.21. Pētījumā identificēto potenciālo metabolo biomarkieru teorētisks pārskats.....	34
1.21.1. Cistīns.....	34
1.21.2. Izovalerilkarnitīns.....	34
1.21.3. Hidroksiprolīns.....	34
1.21.4. Asparagīnskābe	35
1.21.5. Asparagīns	35
1.21.6. Glicīns	36
2. Materiāli un metodes	37
2.1. Pētījuma dalībnieku iekļaušana.....	37
2.2. Klīnisko datu ievākšana	38
2.3. Terapijas efektivitātes izvērtēšana	38
2.4. Laboratoro paraugu ievākšana un izmeklēšana	39

2.5.	Anketas dzīves kvalitātes, slimības aktivitātes un kontroles noteikšanai	40
2.5.1.	Dzīves kvalitātes novērtēšana	41
2.5.2.	Angioedēmas kontroles novērtēšana	41
2.5.3.	Angioedēmas aktivitātes un smaguma pakāpes novērtēšana	42
2.6.	Blakusslimību noteikšana hereditārās angioedēmas pacientiem	43
2.7.	Hereditārās angioedēmas diagnozes un tās tipu noteikšana	43
2.8.	Kontroles grupas	44
2.9.	Latvijas populācija	44
2.10.	Ģenētiskā izmeklēšana	44
2.11.	Metaboloma analīze	47
2.12.	Statistiskā analīze	48
3.	Rezultāti	50
3.1.	Hereditārās angioedēmas prevalence Latvijā	50
3.2.	Hereditārās angioedēmas tipi	50
3.3.	Demogrāfiskie un klīniskie hereditārās angioedēmas pacientu dati	50
3.4.	Ģimenes anamnēze	50
3.5.	Hereditārās angioedēmas klīniskās ainas raksturojums	51
3.6.	Provocējošie faktori	52
3.7.	Ārstēšana	52
3.8.	Dzīves kvalitāte	52
3.9.	Angioedēmas kontrole	53
3.10.	Angioedēmas aktivitāte	53
3.11.	Blakusslimības hereditārās angioedēmas pacientiem	53
3.12.	Ģenētiskā izmeklēšana	53
3.12.1.	Ģenētiskā izmeklēšana hereditārās angioedēmas I/II tipa pacientiem	54
3.12.2.	Ģenētiskā izmeklēšana pacientiem ar nC1-INH HAE	57
3.12.3.	Ģenētiskā izmeklēšana hereditārās angioedēmas pacientu radniekiem	58
3.12.4.	Patogēno variantu saistība ar slimības gaitu	59
3.13.	Metaboloma analīzes rezultāti	59
4.	Diskusija	63
4.1.	Hereditārās angioedēmas prevalence un klīniskā daudzveidība	63
4.2.	Hereditārās angioedēmas ģenētisko iemeslu izpēte	74
4.3.	Metabolo biomarkieru identificēšana	78
	Secinājumi	83
	Priekšlikumi	84
	Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu	85
	Literatūras un avotu saraksts	86
	Pateicības	97
	Pielikumi	98
	1. pielikums	99
	2. pielikums	108
	3. pielikums	114
	4. pielikums	116
	5. pielikums	120
	6. pielikums	121
	7. pielikums	124

Darbā izmantotie saīsinājumi

Saīsinājums	Skaidrojums latviešu valodā	Skaidrojums angļu valodā
ACMG	Amerikas Medicīnas ģenētikas un genomikas koledža	<i>American College of Medical Genetics</i>
AAE-C1INH	Iegūta angioedēma C1 inhibitora deficīta dēļ	<i>Acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency</i>
AAS	Angioedēmas aktivitātes rādītājs	<i>Angioedema Activity Score</i>
AE	Angioedēma	<i>Angioedema</i>
AE-BK	Bradikinīna mediēta angioedēma	<i>Bradykinin-mediated angioedema</i>
AE-DI	Medikamentu inducēta angioedēma	<i>Drug-induced angioedema</i>
AE-MC	Tuklo šūnu mediēta angioedēma	<i>Mast cell-mediated angioedema</i>
AE-QoL	Angioedēmas dzīves kvalitātes anketa	<i>The Angioedema Quality of Life Questionnaire</i>
AE-UNK	Angioedēma bez zināma iemesla	<i>Angioedema of Unknown Etiology</i>
AE-VE	Asinsvadu endotēlija disfunkcijas mediēta angioedēma	<i>Vascular endothelium-mediated angioedema</i>
AECT	Angioedēmas kontroles tests	<i>Angioedema Control Test</i>
AKEI	Angiotenzīna konvertējoša enzīma inhibitori	<i>Angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>
ANA	Antinukleārās antivielas	<i>Antinuclear antibodies</i>
ANGPT1	Angiopoetīns 1	<i>Angiopoietin 1</i>
Apgriez./min.	Apgriezieni minūtē	<i>Revolutions per minute</i>
ARG	Arginīns	<i>Arginine</i>
Asn	Asparagīns	<i>Asparagine</i>
AUC	Laukums zem līknes	<i>Area under the curve</i>
BD Vacutainer	Bektona Dikinsona vakutainers	<i>Becton Dickinson Vacutainer</i>
C1-INH	C1 inhibitors	<i>C1 inhibitor</i>
C1q	Komplementa komponents 1q	<i>Complement component 1q</i>
C1r	Komplementa komponents 1r	<i>Complement component 1r</i>
C1s	Komplementa komponents 1s	<i>Complement component 1s</i>
C4	Komplementa komponents 4	<i>Complement component 4</i>
C5	Izovalerilkarnitīns	<i>Isovalerylcarnitine</i>
CH50	Kopējais seruma hemolītiskais komplements	<i>Total hemolytic complement</i>
CNV	Kopiju skaita varianti	<i>Copy Number Variation</i>
CPN1	Karboksipeptidāze N1	<i>Carboxypeptidase N1</i>
CRO	C reaktīvais olbaltums	<i>C-reactive protein</i>

DAB2IP	<i>Disabled homolog 2 mijiedarbības proteīns</i>	<i>Disabled homolog 2-interacting protein</i>
EAACI	Eiropas Alergologu un klīnisko imunologu akadēmija	<i>European Academy of Allergy and Clinical Immunology</i>
EDTA	Etilēndiamīntetraacetīnskābe	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
ELISA	Cietfāzes enzīmu imunosorbences tests	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
ES	Eksoma sekvencēšana	<i>Exome sequencing</i>
F12	Koaguācijas faktors XII	<i>Coagulation factor XII</i>
g/L	Grami litrā	<i>Grams per liter</i>
GAD-7	Ģeneralizētas trauksmes skala 7	<i>General Anxiety Disorder-7</i>
GC	Gāzu hromatogrāfija	<i>Gas chromatography</i>
Gly	Glicīns	<i>Glycine</i>
GS	Genoma sekvencēšana	<i>Genome sequencing</i>
HAE	Hereditāra angioedēma	<i>Hereditary angioedema</i>
HAE I	Hereditāras angioedēmas 1. tips	<i>Hereditary angioedema Type I</i>
HAE II	Hereditāras angioedēmas 2. tips	<i>Hereditary angioedema Type II</i>
HIV	Cilvēka imūndeficīta vīruss	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HPLC	Augstas veiktspējas šķidruma hromatogrāfija	<i>High-Performance Liquid Chromatography</i>
HS3ST6	Heparāna sulfāta-glukozamīna 3-sulfotransferāze 6	<i>Heparan Sulfate-Glucosamine 3-Sulfotransferase 6</i>
IQR	Starpkvartiļu izkliede	<i>The Interquartile Range</i>
K2E	Dikālija etilēndiamīntetraacetīnskābe	<i>Dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid</i>
KNG1	Kininogēns 1	<i>Kininogen-1</i>
ĶMI	Ķermeņa masas indekss	<i>Body Mass Index</i>
LC-MS	Šķidruma hromatogrāfija-masu spektrometrija	<i>Liquid chromatography-mass spectrometry</i>
MS	Masu spektrometrija	<i>Mass spectrometry</i>
MYOF	Mioferlīns	<i>Myoferlin</i>
mL	Mililitrs	<i>Milliliter</i>
MLPA	Multiplās ligāzes atkarīgās zondes amplifikācija	<i>Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification</i>
mRNS	Matrices ribonukleīnskābe	<i>Messenger ribonucleic acid</i>
n	Skaits	<i>number</i>
NGS	Nākamās paaudzes sekvencēšana	<i>Next Generation Sequencing</i>
NMR	Kodolu magnētiskā rezonanse	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>

nC1-INH HAE	Hereditāra angioedēma ar normālu C1 inhibitoru	<i>Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor</i>
OH-Pro	Hidroksiprolīns	<i>Hydroxyproline</i>
PCA	Galveno komponentu analīze	<i>Principal component analysis</i>
PLG	Plazminogēns	<i>Plasminogen</i>
ROC līkne	Lēmumu pieņemšanas līkne	<i>Receiver-operating characteristic curve</i>
RSU	Rīgas Stradiņa universitāte	<i>Rīga Stradiņš University</i>
SNV	Viena nukleotīda variants	<i>Single Nucleotide Variant</i>
SSP	Svaigi saldēta plazma	<i>Fresh frozen plasma</i>
SV	Strukturāli varianti	<i>Structural variation</i>
WAO	Pasaules Alerģiju organizācija	<i>World Allergy Organization</i>
μL	Mikrolitrs	<i>Microlitre</i>

Ievads

Hereditāra angioedēma (HAE) ir reta, dzīvībai bīstama, autosomāli dominanti pārmantota slimība, kas klīniski izpaužas ar ādas, gremošanas trakta un elpceļu tūsku (Uminski et al., 2025). Tās izplatība vidēji ir aptuveni 1 gadījums uz 50 000 iedzīvotāju, atsevišķos reģionos variējot no 1 uz 10 000 līdz 1 uz 100 000 iedzīvotāju (Maurer et al., 2022; Uminski et al., 2025). Latvijā HAE diagnoze bioķīmiski un ģenētiski apstiprināta 12 pacientiem, taču, ņemot vērā slimības atpazīšanas un precīzas diagnozes noteikšanas izaicinājumus, kopējais pacientu skaits potenciāli ir lielāks.

Lai gan pirmo reizi HAE tika aprakstīta jau 1888. gadā, slimības patoģenēze joprojām nav pilnībā skaidra. Tāpat nav skaidri iemesli klīnisko izpausmju, prognozes un terapijas efektivitātes dažādībai HAE pacientu vidū (H. Longhurst & Cicardi, 2012). Galvenā loma HAE attīstībā ir C1 esterāzes inhibitora (C1-INH) līmenim un tā aktivitātei. Hereditārai angioedēmai izšķir trīs tipus: I – HAE ar samazinātu C1-INH līmeni un funkcionālo aktivitāti, II – HAE ar normālu vai palielinātu C1-INH līmeni, bet samazinātu tā funkciju un nC1-INH HAE ar normālu C1-INH līmeni un normālu tā funkciju (Zafra, 2022).

Ar C1-INH saistītas HAE (I un II tipu) izraisa patogēni varianti *SERPING1* gēnā, kas kodē C1 esterāzes inhibitoru. Patogēnu variantu rezultātā attīstās C1 inhibitora kvantitatīvais un/vai kvalitatīvais deficīts, līdz ar to palielinās bradikinīna sintēze, kas nosaka masīvas lokālas tūskas attīstību (Sinnathamby et al., 2023). Lai gan patogēni varianti *SERPING1* ir vienīgais zināmais iemesls I un II HAE tipu attīstībā, ir daļa (~ 15 %) simptomātisku HAE pacientu ar samazinātu C1-INH līmeni un/vai aktivitāti, kuriem pat pēc rūpīgas ģenētiskas izmeklēšanas (ieskaitot visa *SERPING1* gēna kodējošo un nekodējošo daļu sekvencēšanu un kopiju skaita izmaiņu analīzi) patogēnus variantus neizdodas atrast (Jacobs & Neeno, 2021). Ņemot vērā specifisku ar C1-INH saistītu fenotipu, mēs uzskatām, ka intragēniski un ekstragēniski nekodējoši punktveida un strukturāli varianti *SERPING1* gēnā, kurus nav iespējams atklāt ar standarta diagnostiskām metodēm (Sangera sekvencēšanu, MLPA), ir I un II tipa HAE iemesls pacientiem ar negatīvu ģenētisku atradi.

Savukārt ar C1-INH nesaistītas HAE jeb nC1-INH HAE etioloģija un patoģenēze ir komplikētāka un ir saistīta ar funkcijas guvuma patogēniem variantiem gēnos, kas iesaistīti kinīnu (iesk. bradikinīna) sistēmā (*F12, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6*) (Obtulowicz et al., 2021). Šobrīd ar C1-INH nesaistītas HAE diagnozi ir iespējams pierādīt tikai ar ģenētiskām analīzēm. Diemžēl klīniskajā praksē nav pieejami biomarkieri, kas palīdzētu identificēt nC1-INH HAE. Tas apgrūtina ne tikai HAE, īpaši nC1-INH HAE tipa, diagnostiku, bet arī tās diferencēšanu no citiem angioedēmu veidiem (Muna et al., 2024).

Tāpat līdz šim izmantotie rādītāji HAE I un II tipa diagnosticēšanai – C1 esterāzes inhibitora līmeņa un tā aktivitātes noteikšanai – jāievēro precīzi parauga paņemšanas, uzglabāšanas, transportēšanas un analizēšanas noteikumi. Neprecizitātes rada viltus pozitīvus vai negatīvus rezultātus, tādējādi apgrūtinot diagnozes savlaicīgu noteikšanu. Turklāt diagnozes apstiprināšanai analīze jāveic vismaz divas reizes. Minēto rādītāju noteikšana vēlama pēc iespējas svaigā asins paraugā vai saldētā un transportētā pēc īpaši precīziem norādījumiem, paredzētiem imunoloģisku rādītāju analizēšanai (Magerl et al., 2025; Muna et al., 2024; Radojicic & Anderson, 2024). Latvijā C1 esterāzes inhibitora noteikšana svaigā asins paraugā iespējama tikai Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Apvienotajā laboratorijā, tādējādi pacientiem no reģiona apgrūtinot precīzu analīzes veikšanu.

Ir būtiski identificēt jaunus biomarķierus, kas būtu viegli pieejami rutīnā klīniskajā praksē, neatkarīgi no laboratorijas atrašanās vietas, tādējādi uzlabojot HAE diagnostiku.

Pacientiem ar HAE ir jāprecizē slimības ģenētiskā etioloģija, jo tam ir liela nozīme ne tikai slimības iemeslu, patogēnēzes un jaunas efektīvas terapijas atklāšanai, bet arī pacientu klīniskajā aprūpē – diagnozes apstiprināšanai, prognozes noteikšanai, ģimenes plānošanai, slimības uzliesmojumu novēršanai un individuāli piemērotas terapijas izvēlei un optimizēšanai (Bocquet et al., 2025; Lyons et al., 2023). Pieejamie medikamenti HAE ārstēšanai ir dārgi, tie ir atšķirīgi, iedarbojoties uz dažādiem posmiem slimības patogēnēzē (Dias de Castro et al., 2024; Ren et al., 2023). Tāpēc svarīgi identificēt biomarķierus, kas palīdzētu atbildēt uz jautājumu par atšķirīgām slimības smaguma pakāpēm un/vai dažādu medikamentu veidu efektivitāti. Tas ļautu precīzāk noteikt gan slimības turpmākās gaitas prognozi, gan nepieciešamo medikamentu veidu slimības ārstēšanā.

Darba mērķis

Noteikt hereditāras angioedēmas ģenētisko etioloģiju un izpētīt iespējamus biomarķierus slimības diagnostikai.

Darba uzdevumi

Promocijas darba mērķa sasniegšanai izvirzīti šādi uzdevumi:

1. Apzināt visus Latvijā zināmos pacientus ar klīniski un bioķīmiski apstiprinātu HAE diagnozi, aprēķināt HAE prevalenci Latvijā.
2. Analizēt Latvijas HAE pacientu klīniskos datus.
3. Veikt HAE ģenētisko analīzi, izmantojot Sangera sekvencēšanu *SERPING1* gēnam pacientiem ar HAE I/II tipu un *F12*, *PLG*, *ANGPT1* gēnu reģioniem pacientiem ar aizdomām par nC1-INH HAE.

4. Veikt padziļinātu ģenētisko analīzi, izmantojot genoma sekvenčēšanu HAE I/II tipa pacientiem, kuriem netika atklāts patogēns variants ar standarta ģenētisko izmeklēšanu, lai atklātu retus nekodējošos un strukturālos variantus, un gēnu paneļa analīzi, izmantojot eksoma analīzi, pacientiem ar aizdomām par nC1-INH HAE.
5. Veikt metabolītu paneļa noteikšanu asinīs pētāmās un kontroles grupas dalībniekiem, lai noteiktu potenciāli jaunus laboratorus biomarķierus HAE diagnostikai.

Darba hipotēzes

1. HAE pacientiem, kuriem ar standarta ģenētisko izmeklēšanu neatrod izraisīto patogēnu variantu, slimības iemesls ir nekodējoši un strukturāli varianti, kurus iespējams atklāt ar genoma sekvenčēšanu.
2. Metabolītu profils HAE pacientu asins serumā atšķiras no veseliem indivīdiem un pacientiem ar citu veidu angioedēmām, un šo metabolītu izmaiņas var tikt izmantotas kā potenciāli HAE diagnostiskie biomarķieri.

Darba novitāte

Pirmo reizi veikta plaša metabolītu paneļa noteikšana asinīs HAE pacientiem un kontroles grupu dalībniekiem, lai noteiktu potenciālus biomarķierus HAE diagnostikai.

Pirmo reizi Latvijā veikts pētījums, apkopojot informāciju par HAE prevalenci, tās klīnisko izpausmju daudzveidību un ģenētiskiem iemesliem, identificējot pasaulē līdz šim neaprašītus ģenētiskos variantus *SERPING1* gēnā.

HAE pacientu dzīves kvalitātes, slimības aktivitātes un kontroles izvērtēšanai Latvijā pirmo reizi validētas standartizētas anketas, kuras izmantojamas speciālistu ikdienas praksē ne tikai HAE, bet arī citas ģenēzes angioedēmu izvērtēšanā.

Personīgais ieguldījums

Darba autore ir veikusi klīniskā un zinātniskā darba plānošanu, organizēšanu, pētāmās un kontroles grupu rekrutēšanu un fenotipēšanu, ievākusi un apkopojusi pētījuma dalībnieku datus. Piedalījies asins paraugu ņemšanā, sagatavošanā to uzglabāšanai – HAE pacientu biobankas izveidē, piedalījies ģenētisko datu interpretācijā, piedalījies metaboloma analīzē. Apkopojusi, apstrādājusi un analizējusi iegūtos datus. Atbilstoši validācijas protokolam validējusi latviešu valodā angioedēmas aktivitātes, angioedēmas kontroles un angioedēmas pacientu dzīves kvalitātes izvērtēšanas anketas, kuras ieviestas speciālistu ikdienas klīniskajā praksē, veikusi pacientu anketēšanu, rezultātu apkopošanu un izvērtēšanu. Piedalījies mājas lapas www.angioedema.lv izveidē, vietēja un starptautiska mēroga konferencēs un asociāciju sēdēs potenciālu jaunu HAE apzināšanā un sabiedrības, tai skaitā speciālistu, informēšanā par

HAE. Piedalījies divās pacientu dienās, lai pacientus un viņu radniekus informētu par slimības būtību, diagnostikas un terapijas iespējām. Apmeklējusi vairākus starptautiska mēroga izglītojošus pasākumus, tostarp vasaras skolas, konferences, vērstas uz HAE patoģenēzi, diagnostiku, ārstēšanu, lai ne tikai veicinātu personīgo izpratni par slimības gaitu un uzlabotu personalizētu terapiju katram pacientam, bet arī lai informētu medicīnas speciālistus, uzstājoties ar stenda referātiem un mutiskiem ziņojumiem par pētījumā iegūtajiem datiem. Sagatavojusi zinātniskās publikācijas un veikusi promocijas darba izstrādi.

Ētiskie aspekti

Pētījums veikts atbilstoši Helsinku deklarācijas ētiskajiem aspektiem. Iegūta Centrālās medicīnas ētikas komitejas atļauja veikt pētījumu: lēmums Nr. 01-29.1/2878, parakstīšanas datums 03.06.2020. Visi pētījumā iekļautie pacienti un veselie indivīdi parakstījuši informētas piekrišanas veidlapu dalībai pētījumā.

Sadarbības partneri

Pacientu laboratoriskā izmeklēšana veikta Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Apvienotajā laboratorijā. Standarta ģenētiskā izmeklēšana (Sangera sekvencēšana, MLPA) un iegūto ģenētisko datu interpretācija veikta Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā. Genoma un eksoma sekvencēšana kā ārpalpojums veikta *CeGaT* Medicīniskajā laboratorijā Vācijā, iegūto ģenētisko datu interpretācija veikta Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā. Metaboloma noteikšana veikta sadarbībā ar Rīgas Tehniskās universitātes Biomateriālu un bioinženierijas institūtu.

1. Literatūras apskats

1.1. Angioedēmas un hereditāras angioedēmas definīcijas

Angioedēma (AE) (Kvinkes tūska, milzu nātrene, angioneirotiskā tūska) ir zemādas vai zemgļotādas mīksto audu pietūkums, kas rodas palielinātas asinsvadu caurlaidības dēļ, šķidrums uzkrājoties intersticiālajā telpā (Wilkerson & Moellman, 2022).

Hereditāra jeb iedzimta angioedēma ir reta autosomāli dominanti pārmantojama ģenētiska slimība (ORPHA kods: 91378), kas pārsvarā rodas C1 esterāzes inhibitora deficīta un/vai disfunkcijas dēļ (Maurer et al., 2022; Zuraw et al., 2025).

1.2. Vēsture

Angioedēmu 1882. gadā pirmais aprakstīja vācu internists un ķirurgs Heinrihs Kvinke, kuram par godu angioedēmu nereti dēvē par Kvinkes tūsku. 1888. gadā Viljams Oslers publicēja HAE dzimtas koku, kurā personām piecās sekojošās paaudzēs konstatēti klasiski HAE simptomi. Plašāk HAE jēdzienu un C1 esterāzes inhibitora nozīmi šīs slimības patoģenēzē 1963. gadā aprakstīja Donaldsons un Evans. Kopš tā laika aprakstītas vairākas HAE formas, bet slimības patoģenēze joprojām nav pilnībā skaidra (Kyrle & Eichinger, 2024; Wilkerson & Moellman, 2022; Zafra, 2022).

1.3. Klasifikācija

Angioedēmai ir dažādi patoģenēzes jeb attīstības mehānismi, un tā tiek klasificēta pēc izcelsmes veida, iedalot angioedēmu trijos endotipos – tuklo šūnu mediēta angioedēma (AE-MC), bradikinīna mediēta angioedēma (AE-BK), asinsvadu endotēlija disfunkcijas mediēta angioedēma (AE-VE) – un divos subtipos: medikamentu inducēta angioedēma (AE-DI) un angioedēma bez zināma iemesla (AE-UNK) (Reshef et al., 2024).

Hereditāra angioedēma pieder bradikinīna mediētai angioedēmai. Bradikinīns ir kinīnu grupas peptīds, kas darbojas kā spēcīgs vazodilatators. Bradikinīna mediētu angioedēmu gadījumā raksturīga pastiprināta bradikinīna izdalīšanās vai aizkavēta tā degradācija, kas izraisa asinsvadu paplašināšanos un palielina to caurlaidību, veicinot šķidruma nonākšanu no asinsvadiem intersticiālajā telpā, radot audu tūsku. Šī tipa angioedēma nav saistīta ar tuklo šūnu degranulāciju un histamīnu, kas lielu nozīmi rada tieši šīs angioedēmas veida ārstēšanā (Sinnathamby et al., 2023).

Atkarībā no C1 esterāzes inhibitora līmeņa un tā funkcionālās aktivitātes asinīs HAE izšķir trīs tipus:

- I tips. HAE ar samazinātu C1 esterāzes inhibitora līmeni un tā funkciju (85 % C1-INH atkarīgas hereditāras angioedēmas gadījumu);

- II tips. HAE ar normālu vai palielinātu C1 inhibitora līmeni, bet vairums cirkulējošo C1 inhibitoru ir funkcionāli neaktīvi (15 % gadījumu);
- nC1-INH HAE jeb HAE ar normālu C1 inhibitora līmeni un normālu tā funkciju (Proper et al., 2020; Sinnathamby et al., 2023).

1.4. Epidemioloģija

Hereditāras angioedēmas izplatība vidēji ir aptuveni 1 gadījums uz 50 000 iedzīvotāju, atsevišķos reģionos variējot no 1 uz 10 000 līdz 1 uz 100 000 iedzīvotāju (Lumry & Settipane, 2020). Ņemot vērā slimības vidējo izplatību pasaulē un Latvijas populācijas lielumu (1 862 700), Latvijā ar HAE diagnozi sagaidāmi aptuveni 37 pacienti.

Rases īpatnības nav zināmas, slimība var skart jebkuras rases un etniskās grupas pārstāvjus. Sievietes ar HAE slimo tikpat bieži, cik vīrieši, bet sievietēm slimība bieži noris smagāk, ar ilgāku atveseļošanās periodu (Lumry & Settipane, 2020).

Pacientiem ar HAE I tipu C1 inhibitora deficīts ir jau kopš dzimšanas, slimības simptomi visbiežāk sāk izpausties pirmajā vai otrajā dzīves dekādē. Aptuveni 40 % HAE pacientu pirmo reizi angioedēmas epizodi piedzīvo līdz 5 gadu vecumam un 75 % – līdz 15 gadu vecumam (Lumry & Settipane, 2020). Agrā bērnībā pacientiem tūska var būt tik neizteikta, ka to var nepamanīt vai nesaistīt ar angioedēmas diagnozi, bet tuvāk pusaudža gadiem tūskas intensitāte kļūst lielāka. Tāpat HAE abdominālas tūskas uzliesmojumi mazā vecumā var imitēt zīdaiņu kolikas. HAE ir ilgstoša slimība, lai gan ir aprakstīti gadījumi, kuros līdz ar vecumu slimības simptomi samazinās (Azmy et al., 2020).

1.5. Etioloģija un patoģenēze

HAE ir autosomāli dominanti pārmantota slimība, kuras pamatā galvenokārt ir C1 esterāzes inhibitora (C1-INH) kvantitatīvais un/vai kvalitatīvais deficīts (Sinnathamby et al., 2023). C1-INH ir serīnu proteāžu inhibitors, glikoproteīns, kas cirkulē asins plazmā normālā koncentrācijā 0,18–0,39 mg/ml. C1-INH galvenokārt tiek sintezēts hepatocītos, kā arī monocītos, endotēlija šūnās un megakariocītos. C1-INH efektīvi regulē vairākas fizioloģiskās sistēmas, kas ir tieši saistītas ar HAE attīstību (Bellanti & Settipane, 2021). C1-INH darbojas kā galvenais komplementa sistēmas, kallikreīna-kinīna un fibrinolīzes sistēmas regulators, veicot neaizvietojamu lomu šo sistēmu aktivitātes ierobežošanā. Komplementa sistēmā tas inaktivē C1r un C1s komponentus, tādējādi kontrolējot klasiskā komplementa ceļa aktivāciju. Kallikreīna-kinīna sistēmā C1-INH inhibē XII koagulācijas faktoru (FXIIa) un plazmas kallikreīnu, būtiski ietekmējot bradikinīna veidošanos – galveno mediatoru, kas atbildīgs par HAE raksturīgajiem simptomiem. HAE kontekstā C1-INH deficīts vai funkcionāla disfunkcija izraisa fizioloģiskā līdzsvara traucējumus (Sinnathamby et al., 2023; Zafra, 2022).

Lielākā daļa gadījumu (HAE I un II tipi) saistīti ar patogēniem variantiem *SERPING1* gēnā, kas kodē C1 inhibitoru (Lumry & Settipane, 2020).

Pētījumi liecina, ka 20–25 % gadījumu attīstās *de novo* mutāciju rezultātā, kamēr pārējos gadījumos slimība tiek pārmantota (Batlle-Masó et al., 2025). Lielākā daļa pacientu ir heterozigoti. HAE I tipa gadījumā novēro ļoti daudzveidīgus patogēnos variantus, kas izraisa olbaltumvielas sintēzes traucējumus, nestabilu mRNS vai paātrinātu proteīna degradāciju, kā rezultātā C1-INH līmenis plazmā parasti ir zemāks par 30 % no normas (Obtulowicz et al., 2021; Ren et al., 2023). HAE II tipam raksturīgi specifiski punktveida varianti, kas galvenokārt ietekmē proteīna reaktīvā centra konformāciju, piemēram, ietekmējot 444. aminoskābi arginīnu (NM_000062.3), saglabājot normālu vai pat paaugstinātu C1-INH koncentrāciju, bet ievērojami samazinot tā funkcionālo aktivitāti. Abos gadījumos galvenais patogēnētiskais mehānisms ir kallikreīna-kinīna sistēmas pastiprināta aktivācija, kas izraisa pārmērīgu bradikinīna produkciju. Bradikinīns, mijiedarbojoties ar B2 receptoriem uz endotēlija šūnām, izraisa vazodilatāciju un paaugstinātu vaskulāro permeabilitāti, veicinot šķidruma ekstravazāciju no asinsvadiem apkārtējos audos un radot lokālu tūsku (Grivčeva-Panovska et al., 2018; Hashimura et al., 2021).

Lai gan nC1-INH HAE gadījumā slimības izpausmes ir līdzīgas I/II HAE tipam, tās patogēnēze nav saistīta ar C1-INH kvantitatīvu vai kvalitatīvu deficītu. NC1-INH HAE saistīta ar citu gēnu variantiem (*FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6*), kas ietekmē dažādus kontakta sistēmas komponentus (prekallikreīnu, kallikreīnu, augstas molekulas kininogēnu, faktoru XII) vai endotēlija funkcijas, pastiprinot bradikinīna sintēzi vai darbību. Tam seko palielināta asinsvadu caurlaidība, kas rada šķidruma izvīdumu intersticiālajā telpā, izraisot tūsku. Aizvien notiek jaunu gēnu atklāšana, kuriem ir nozīme nC1-INH HAE attīstībā (Bork, Machnig, et al., 2020; Dias de Castro et al., 2024).

1.6. Patogēni varianti *SERPING1* gēnā

Vairāk nekā 80 % HAE gadījumu saistīti ar *SERPING1* gēna (NM_000062.3) patogēniem variantiem, kas izraisa C1-INH kvantitatīvo (HAE I) vai kvalitatīvo (HAE II) deficītu. Šis gēns atrodas 11. hromosomā (11q12-q13.1) un sastāv no astoņiem eksoniem, kas kodē 500 aminoskābju garu olbaltumvielu. Līdz šim identificēti vairāk nekā 700 dažādu *SERPING1* patogēnu variantu (Jiang et al., 2025; Uminski et al., 2025). Punktveida aminoskābju aizvietošanas jeb missense varianti, kas ietekmē C1-INH reaktīvo centru, piemēram, p.Arg466Cys (NM_000062.3:c.1396C>T p.(Arg466Cys)), izraisa olbaltumvielas funkcionālo deficītu, saglabājot tās struktūru un stabilitāti. Savukārt varianti ogļhidrātu piesātinājuma reģionā traucē olbaltumvielas glikozilāciju, paātrinot tās klīrensu no cirkulācijas

(Obtulowicz et al., 2021; J. Sharma et al., 2021). Jaunākie pētījumi liecina, ka atsevišķi patogēni varianti *SERPING1* gēnā, piemēram, p.Leu251Pro (NM_000062.3:c.863T>C p.(Leu251Pro)), var ne tikai izraisīt C1-INH kvantitatīvu vai kvalitatīvu deficītu, bet arī radīt negatīvu efektu, traucējot endoplazmatiskā tīkla kvalitātes kontroles sistēmu. Šie varianti saistīti ar īpaši smagu HAE klīnisko gaitu, kas izpaužas ar biežām un ilgstošām angioedēmas epizodēm (Grivčeva-Panovska et al., 2018; Vatsiou et al., 2020).

HAE I tipam, kas veido aptuveni 85 % ar C1-INH saistītu slimības gadījumu, patogēni varianti *SERPING1* gēnā izraisa C1 inhibitora deficītu, kas var rasties divos galvenajos veidos – olbaltumviela vispār netiek sintezēta (nonsensa variantu vai delēciju dēļ) vai arī tiek sintezēta, bet ir nestabila un ātri noārdās asinsritē. HAE II tips, kas veido aptuveni 15 % ar C1-INH asociētu slimības gadījumu, saistīts ar missense variantiem, kas izraisa C1-INH disfunkciju, bet tā līmenis var būt normāls vai pat paaugstināts. Patogēno variantu spektrs ir ļoti heterogēns, un liela daļa no tiem ir unikāli konkrētām ģimenēm, kas apgrūtina mērķtiecīgu ģenētiskās izmeklēšanas metožu lietojumu (Sinnathamby et al., 2023; Szabó et al., 2022; Zafra, 2022).

1.7. Patogēni varianti *F12* gēnā

Pēdējos gados identificēti vairāki gēni, kas saistīti ar nC1-INH HAE, bet no tiem visnenāk atklātais ir *F12* jeb faktora XII gēns (NM_000505.4). *F12* gēna variantu patoģenēze nC1-INH HAE gadījumā ir saistīta ar kvalitatīvām izmaiņām Hāgemana faktorā (faktors XII) (Santacroce et al., 2021; Sinnathamby et al., 2023). Visbiežāk sastopamais p.Thr328Lys (NM_000505.4:c.983C>A p.(Thr328Lys)) variants izraisa vairākus būtiskus patoģenēzes mehānismus. Pirmkārt, izmainītais faktors XII iegūst paaugstinātu spontānas aktivācijas tendenci, kas nozīmē, ka tas var kļūt aktīvs bez parasta stimula, piemēram, bez kontakta ar negatīvi lādētām virsmām. Otrkārt, šīs izmaiņas pastiprina kallikreīna-kinīna sistēmas darbību – aktīvais faktors XII intensīvāk pārvērš prekallikreīnu par kallikreīnu, kas savukārt straujāk ģenerē bradikinīnu no kininogēna (Hintze et al., 2022; Zhang et al., 2019). Būtiska nozīme ir arī hormonālajai ietekmei, īpaši estrogēniem. Šie hormoni stimulē izmainītā faktora XII ražošanu, kas izskaidro, kāpēc sievietēm nereti vērojami izteiktāki simptomi un ar hormonālām izmaiņām saistīti uzliesmojumi (piemēram, menstruācijas, grūtniecība, estrogēnu saturošu perorālās kontracepcijas līdzekļu vai estrogēnu saturošu hormonu aizstājterapijas lietošana). Papildus tam patogēnais variants samazina faktora XII saistīšanās spēju ar C1 inhibitoru un citiem dabīgajiem plazmas inhibitoriem, tādējādi vēl vairāk pastiprinot tā patoģeno ietekmi (Veronez et al., 2021). Šo patoģenētisko mehānismu rezultātā organismā veidojas bradikinīna pārprodukcija, kas izraisa paaugstinātu asinsvadu caurlaidību un recidivējošas angioedēmas epizodes, neraugoties uz normālu C1 inhibitora līmeni un netraucētu

tā funkciju. *F12* gēna patogēnu variantu izraisītas HAE gadījumā raksturīgas fenotipiskas variācijas, kur pacientiem var būt gan ļoti smagas, gan relatīvi vieglas epizodes. *F12* gēna patogēnu variantu HAE gadījumā ir salīdzinoši visbiežāk sastopamās starp n-C1-INH HAE formām. Zinātniskajos avotos tiek minēti vairāki patogēni varianti, galvenokārt p.Thr328Lys (NM_000505.4:c.983C>A p.(Thr328Lys)) un p.Thr328Arg (NM_000505.4:c.983C>G p.(Thr328Arg)). Šie varianti veido apmēram 20–33 % no visiem n-C1-INH HAE gadījumiem, un tie biežāk novērojami sievietēm (Santacroce et al., 2021; Veronez et al., 2021).

1.8. Patogēni varianti *PLG* gēnā

PLG jeb plazminogēna gēna (NM_000301.5) patogēnu variantu, it īpaši p.Lys330Glu (NM_000301.5:c.988A>G p.(Lys330Glu)) variantu, patoģenēze nC1-INH HAE gadījumā ir saistīta ar plazminogēna funkcijas izmaiņām, kas izraisa pastiprinātu bradikinīna veidošanos. Šis variants izmaina plazminogēna struktūru, padarot to pārāk aktīvu un mainot tā proteolītisko specifitāti. Rezultātā izmainītais plazminogēns pārmērīgi pārvēršas par plazmīnu, kas ne tikai intensīvāk noārda fibrīnu, bet arī tieši aktivē kallikreīna-kinīna sistēmu. Pastiprinātā plazmīna aktivitāte veicina divus galvenos patoģenēzes mehānismus. Pirmkārt, tā paaugstina kininogēna proteolīzi, tieši palielinot bradikinīna daudzumu asinsritē. Otrkārt, plazmīns spēj aktivēt faktoru XII, tādējādi pastiprinot kallikreīna-kinīna sistēmas aktivitāti un bradikinīna veidošanos. Šī divkārtšā ietekme izraisa ievērojamu bradikinīna uzkrāšanos, kas izpaužas kā paaugstināta vaskulārā permeabilitāte un angioedēmas epizodes (Bork et al., 2018; Farkas et al., 2021; Hintze et al., 2022). *PLG* gēna patogēno variantu ietekme uz slimības izpausmi mainās atkarībā no organisma stāvokļa, īpaši no asins recēšanas spējām attiecīgajā ķermeņa vietā. Tas izskaidro, kāpēc pacientiem var būt mainīga simptomu smaguma pakāpe un kāpēc angioedēmas epizodes bieži ir lokalizētas. Turklāt ar *PLG* patogēno variantu saistītajām HAE epizodēm nav tik spēcīgas saistības ar hormonu izmaiņām kā *F12* gēna variantu gadījumā. Šo variantu unikālais darbības mehānisms ir pamats jaunām terapeitiskām stratēģijām, kuras vērstas uz plazmīna aktivitātes inhibēšanu. Ar *PLG* patogēno variantu saistīta HAE sastopama relatīvi reti, tādējādi šī varianta diagnostika prasa rūpīgu ģenētisko analīzi, it īpaši pacientiem ar netipisku simptomātiku vai negatīviem testiem citiem zināmajiem ar HAE saistītajiem gēniem. *PLG* gēna variantu HAE konstatēta aptuveni 150 pacientiem no vismaz 33 ģimenēm visā pasaulē (Hintze et al., 2022; Santacroce et al., 2021).

1.9. Patogēni varianti *ANGPT1* gēnā

ANGPT1 jeb angiopoetīna-1 gēna (NM_001146.5) patogēno variantu patoģenēze nC1-INH HAE gadījumā ir saistīta ar endotēlija stabilitātes traucējumiem. Patogēnie varianti *ANGPT1* gēnā izraisa angiopoetīna-1 strukturālas izmaiņas, kas traucē tā spēju veidot stabilus

multimērus un efektīvi mijiedarboties ar Tie2 receptoru. Tā rezultātā tiek traucēta angiopoetīna-1 un tā receptora Tie2 mijiedarbība, kas parasti uztur normālu asinsvadu sienīņu blīvumu un izturību (Santacroce et al., 2021). Patogēnēzes galvenais mehānisms ir endotēlija šūnu savienojumu pavājināšanās, kā rezultātā asinsvadu sienīņas kļūst pārāk caurlaidīgas bradikinīnam un citām asinsvadu tonusu regulējošām vielām. Mutētais angiopoetīns-1 nevar efektīvi aktivēt Tie2 receptoru, kas noved pie endotēlija šūnu savienojumu traucējumiem, paaugstinātas vaskulārās permeabilitātes un ilgākas bradikinīna ietekmes. Šīs izmaiņas izskaidro, kāpēc ar *ANGPT1* saistītajam HAE raksturīgas ilgstošas angioedēmas epizodes ar lēnu remisiju (Ren et al., 2023; Santacroce et al., 2021). *ANGPT1* patogēno variantu gadījumā mazāk novērojama hormonālā ietekme un simptomi parasti nav tik smagi kā ar *F12* patogēno variantu saistītajos gadījumos. *ANGPT1* gēna varianti HAE pacientiem ir ārkārtīgi reti sastopami. Līdz šim zinātniskajā literatūrā ir ticami aprakstīts tikai viens patogēnais variants – c.807G>T (NM_001146.5: c.807G>T p.(Ala119Ser)), kas konstatēts vienā ģimenē ar četriem simptomātiskiem pacientiem vairākās paaudzēs (Bork, Machnig et al., 2020; Santacroce et al., 2021).

1.10. Patogēni varianti *KNGL1* gēnā

KNGL1 jeb kininogēna-1 gēna (NM_001102416.3) patogēnu variantu patogēnēze nC1-INH HAE gadījumā ir saistīta ar kininogēna-1 strukturālām un funkcionālām izmaiņām (Bork et al., 2019). Patogēnais variants rada jaunu šķelšanas vietu kininogēnā, kas palielina lizil-bradikinīna (kallidīna) produkciju. Kallidīns, tāpat kā bradikinīns, saistās ar B1 un B2 receptoriem endotēlija šūnās, paaugstinot asinsvadu caurlaidību un inducējot tūska epizodes. Turklāt kallidīns var tikt pārvērsts bradikinīnā ar aminopeptidāzes B starpniecību. *KNGL1* variantu izraisītai HAE klīniskās izpausmes var būt daudzveidīgas – gan abdominālas, gan ādas tūskas (Dickeson et al., 2024). Atšķirībā no *F12* gēna variantiem ar *KNGL1* saistītajām HAE nav novērotas tik izteiktas saistības ar hormonāliem faktoriem, lai gan dažos gadījumos var novērot simptomu pastiprināšanos sievietēm menstruāciju laikā. Šī patogēnā varianta retums un netipiskā simptomātika padara tā diagnostiku par īpaši izaicinošu, kas prasa rūpīgu ģenētisko analīzi un funkcionālu pārbaudi. *KNGL1* gēna variants NM_001102416.3:c.1136T>A p.(Met379Lys), kas datubāzē *ClinVar* ir klasificēts kā patogēns, līdz šim aprakstīts septiņās ģimenēs ar 14 skartiem indivīdiem (Bork et al., 2019).

1.11. Patogēni varianti *MYOF* gēnā

MYOF jeb mioferlīna gēna (NM_013451.4) patogēnais variants izraisa mioferlīna strukturālas izmaiņas, pastiprinot tā funkciju. Mioferlīns ir olbaltumviela, kas pieder ferlīnu dzimtai un ir iesaistīta vezikulārā transportā, membrānu reģenerācijā, šūnu atbildes reakcijās uz

mehāniskiem un bioķīmiskiem stimuliem, kā arī VEGF jeb asinsvadu endotēlija augšanas faktora signālu pārnēsē. Mioferlīns normālos apstākļos regulē VEGFR2 jeb asinsvadu endotēlija augšanas faktora 2. tipa receptoru stabilitāti un funkciju, bet patogēnais variants pastiprina šo procesu, palielinot VEGFR2 skaitu asinsvadu šūnu virsmā, atbildot uz VEGF stimuliem. Tas noved pie paaugstinātas asinsvadu caurlaidības un angioedēmas (Ariano et al., 2020; López Lera, 2021). *MYOF* gēna varianti ir relatīvi reti sastopami, un to diagnostika prasa rūpīgu ģenētisko analīzi, it īpaši pacientiem ar netipisku simptomātiku vai negatīviem testiem citiem zināmajiem ar HAE saistītajiem gēniem. *MYOF* gēna varianti HAE gadījumā ir ārkārtīgi reti. Līdz šim literatūrā un datubāzē *ClinVar* aprakstīts tikai viens patogēns variants NM_0134451.4:c.651G>T p.(Arg217Ser), kas identificēts vienā Itālijas ģimenē ar trim skartiem pacientiem vairākās paaudzēs (Ariano et al., 2020).

1.12. Patogēni varianti *HS3ST6* gēnā

HS3ST6 jeb heparāna sulfāta–glikozamīna 3-O-sulfotransferāzes 6 gēns (NM_001009606.4) kodē heparāna sulfāta glikozaminoglikāna ķēžu 3-O-sulfotransferāzi, kas ir iesaistīta heparāna sulfāta biosintēzē un tā modifikācijā. Heparāna sulfāts ir nozīmīgs šūnu virsmas un ekstracelulārās matricas komponents, kas piedalās dažādu signālmolekulu, tostarp bradikinīna, piesaistē, transportā un inaktivācijā. *HS3ST6* gēna variantu gadījumā tiek traucēta enzīma funkcija, kā rezultātā heparāna sulfāta ķēdēs samazinās 3-O-sulfonēto glikozamīnu daudzums, kas maina šī glikozaminoglikāna struktūru un funkcionālās īpašības, izraisot nepilnīgu heparāna sulfāta biosintēzi (Bork, Wulff et al., 2021). Tā kā heparāna sulfāts darbojas kā kofaktors vai saistviela vairākiem asinsvadu tonusu un caurlaidību regulējošiem mediatoriem, tā strukturālās izmaiņas var novest pie traucētas šūnu virsmas mijiedarbības ar angioedēmas procesā iesaistītajām molekulām. Tas savukārt var izraisīt pastiprinātu asinsvadu caurlaidību un angioedēmas simptomu attīstību pat ar normālu C1 inhibitora līmeni. *HS3ST6* gēna patogēni varianti ir ārkārtīgi reti. Līdz šim literatūrā un datubāzē *ClinVar* aprakstīts tikai viens patogēns variants – NM_001009606.4:c.430A>T p.(Thr144Ser), kas identificēts vienā ģimenē ar četrām skartām sievietēm vairākās paaudzēs. Citi klīniski nozīmīgi *HS3ST6* varianti nav reģistrēti (Bork, Wulff et al., 2021; Zuraw et al., 2025).

1.13. Patogēni varianti *CPNI* un *DAB2IP* gēnos

Pēdējo gadu pētījumi papildinājuši nC1-INH HAE ģenētisko spektru ar patogēniem variantiem *CPNI* (NM_001308.3) un *DAB2IP* (NM_001395010.1) gēnos, kas atklāj jaunus patogēnēzes mehānismus un iedzimtības modeļus.

CPNI gēns kodē karboksipeptidāzi N – fermentu, kas degradē bradikinīnu un citus vazoaktīvus peptīdus. Varianti šajā gēnā izraisa fermenta aktivitātes samazināšanos, kā

rezultātā tiek kavēta bradikinīna inaktivācija, veicinot tā uzkrāšanos un pastiprinātu asinsvadu caurlaidību. Klīniski šī forma izpaužas ar atkārtotām angioedēmas epizodēm kombinācijā ar nātreni. Līdz šim aprakstīti trīs *CPNI* varianti (NM_001308.3:c.533G>A p.Gly178Asp, c.582A>G, c.734C>T), kas konstatēti četrās ģimenēs, un slimība tiek pārmantota autosomāli recesīvā veidā. Šī HAE forma tiek uzskatīta par ļoti retu (Parsopoulou et al., 2022).

Savukārt *DAB2IP* gēns, kas kodē Ras-GTPāzes aktivācijas proteīnu ar nozīmi šūnu signalizācijas ceļos, tostarp PI3K-Akt un NF-κB, ir identificēts kā jauns HAE patoģenētiskais faktors vienā Argentīnas ģimenē vairākās paaudzēs. Tajā konstatētais missense variants NM_001395010.1:c.715G>A p.(Asp239Asn) lokalizējas C2 domēnā un traucē *DAB2IP* mijiedarbību ar *VEGFR2*. Tā rezultātā tiek pastiprināta *VEGF* signalizācija, ilgāk saglabājot *VEGFR2* uz endotēlija šūnu virsmas un veicinot asinsvadu caurlaidības palielināšanos. Šis variants izraisījis autosomāli dominantu HAE formu septiņiem ģimenes locekļiem ar estrogēnjutīgiem simptomiem – angioedēmu kombinācijā ar nātreni.

Abi gēni – *CPNI* un *DAB2IP* – pārstāv reti sastopamas, taču nozīmīgas nC1-INH HAE formas ar atšķirīgiem iedzimtības mehānismiem un patoģenētiskajiem ceļiem, kas paplašina izpratni par slimības molekulāro daudzveidību (D’Apolito et al., 2024; Lyons et al., 2023). Tomēr pētījumi par *CPNI* un *DAB2IP* gēnu lomu HAE patoģenēzē joprojām turpinās, un daļa no identificētajiem variantiem pagaidām tiek uzskatīti par labdabīgiem vai neskaidras klīniskās nozīmes variantiem (Zuraw et al., 2025).

1.14. Klīniskā aina

Klīniski hereditāra angioedēma izpaužas ar tūsku, kas skar ādu, gremošanas traktu un elpceļus. HAE gadījumā dominē audu tūska, kas īpaši viegli rodas irdenajos audos, tāpēc biežāk tiek skarti plakstiņi, lūpas, dzimumorgāni, kā arī seja, kakls, zarnas, ekstremitātes, mutes dobums, balsene. Angioedēmas epizodes kļūst bīstamas dzīvībai, kad tiek iesaistīta mēle un balsene, toties intestinālas angioedēmas gadījumā nereti pacientiem ir vemšana, aizcietējumi, šķidra vēdera izeja un tik izteiktas sāpes vēderā, ka slimība jādiferencē ar akūtu ķirurģisku vēdera dobumu patoloģiju. Sāpes vēderā rada tūska zarnās un mezentērijā. Gadījumos, kad HAE izpausmes skar tikai kuņģa-zarnu traktu, nereti šiem pacientiem veic akūtu ķirurģisku operāciju. Laporatomijas laikā atrod pietūkušas zarnas un bieži vien veic nepamatotu apendektomiju (Hashimura et al., 2021; Radojicic & Anderson, 2024).

Angioedēmas lēkmes bieži noris ar prodromu. 1–2 stundas pirms tūskas parādīšanās pacienti nereti sūdzas par eritematoziem izsitumiem bez pacēluma un niezes *erythema marginatum*, kas izzūd, attīstoties tūscai, par tirpšanu attiecīgajā lokalizācijā, kur pēc tam attīstās tūska. Tāpat vairākas stundas pirms tūskas epizodes pacientiem iespējamas pēkšņas

garastāvokļa maiņas, trauksme, sensoras jeb maņu izmaiņas vai izteikts vājums. Lai gan bieži HAE epizodes provocējošais faktors ir neskaidrs, aptuveni trešdaļai pacientu tūska epizodi provocē trauma (Wilkerson & Moellman, 2022). Biežāk trauma spiediena rezultātā, retāk asa trauma. Pacienti, kuri ilgstoši stāv kājās, var attīstīties pēdu tūska. Pacienti, kuriem darbs saistīts ar ilgstošu slodzi rokās, var attīstīties plaukstu tūska. Dažkārt kā provocējošais faktors var būt infekcijas slimības, dentālas manipulācijas, emocionāls stress. Sievietes nereti atzīmē, ka tūska biežāk attīstās menstruāciju laikā. Angioedēmas uzliesmojumu smagumu un biežumu var pastiprināt daži medikamenti, piemēram, AKEI (angiotenzīna konvertējoša enzīma inhibitori), estrogēnpreparāti (Sarkar et al., 2023; Wilkerson & Moellman, 2023).

Tūska epizožu biežums vienam pacientam var stipri variēt. Dažkārt pacienti sūdzas par slimības uzliesmojumu reizi nedēļā, citkārt epizodes nav bijušas vairākus gadus (Wilkerson & Moellman, 2023; Zanichelli et al., 2018).

Pacienti atzīmē, ka tūska visintensīvākā ir pirmās 12–24 stundas, bet parasti pavisam izzūd 72 stundu laikā. Dažkārt tūska var ilgt pat piecas dienas ar tūska lokalizācijas migrāciju (Demir et al., 2025).

Balsenes tūska ir visbīstamākā HAE izpausme, tā rada tūlītēju dzīvībai bīstamu situāciju. Tā strauji var progresēt no neliela diskomforta mutes domā līdz pilnīgai elpceļu obstrukcijai (Sinnathamby et al., 2023; Wilkerson & Moellman, 2023).

Retāk sastopama tūska dzimumorgānos. Vīriešiem ar HAE iespējama sēklinieku vai dzimumlocekļa tūska. Sievietēm – kaunuma lūpu tūska. Urīnpūšļa vai urīnizvadkanāla gļotādas tūska var radīt sāpes, urīna retenci vai anūriju (Sinnathamby et al., 2023).

Dažkārt HAE pacienti slimības uzliesmojuma laikā atzīmē spēcīgas galvassāpes, redzes traucējumus (neskaidru redzi, dubultošanos), aprakstītas arī ataksijas epizodes (kustību, koordinācijas un līdzsvara traucējumi) (Chen et al., 2025; Radojicic & Anderson, 2024).

1.15. Diagnostika

HAE diagnostika jāsāk ar rūpīgu pacienta un viņa ģimenes anamnēzi, t. i., tūska biežumu, ilgumu, lokalizāciju, prodroma simptomiem, citām ar slimību saistītām sūdzībām, tai skaitā gastrointestināliem traucējumiem, neiroloģiskiem simptomiem, psihoemocionāliem traucējumiem. Uzdodami mērķtiecīgi jautājumi par iespējamiem provocējošiem faktoriem, medikamentu lietošanu (Grumach et al., n.d., 2025).

Fizikālas izmeklēšanas laikā uzliesmojuma gadījumā attiecīgajā lokalizācijā redzama tūska, reti lokāla eritēma. Biežāk tūska skar seju (tajā skaitā plakstiņus, lūpas), kaklu, dzimumorgānus, rokas, kājas, gluteālo rajonu. Intestinālas HAE gadījumā palpatori raksturīgas difūzas sāpes vēderā, vēdera priekšējās sienas muskuļu rezistence, novājināta vai neizklausāma

zarnu peristaltika, ascīts. Smagu uzliesmojumu gadījumā elpceļu tūska un to obstrukcijas pazīmes, hipotensija. Retāk fizikālās izmeklēšanas laikā konstatējamas pleirīta pazīmes ar pleiras izsvīdumu, krampji, hemiparēze, kas rodas sekundāri smadzeņu tūskas gadījumā, un urīnpūšļa tūska (Grumach et al., 2025; Sinnathamby et al., 2023).

HAE pacientiem rutīnas asins analīzes parasti ir bez būtiskām izmaiņām. Slimības skrīninga diagnostikā izmanto seruma C4 komplementa līmeņa noteikšanu. Tā līmenis parasti ir samazināts gan uzliesmojumu laikā, gan starp tiem. Laboratoriskie rādītāji hereditāras angioedēmas gadījumā redzami 1.1. tabulā. Pacientiem ar neārstētu C1 inhibitora deficītu C4 līmenis serumā parasti nepārsniedz 40 % vesela cilvēka vidējā C4 līmeņa un parasti ir zemāks nekā 0,1 g/L (Manning, 2020). I tipa HAE gadījumā ir samazināts C1 inhibitora līmenis un C1 inhibitora aktivitāte. Normāla vai paaugstināta C1 inhibitora koncentrācija serumā, bet samazināta tā funkcionālā aktivitāte liecina par HAE II tipu (Grumach et al., 2025). C1 inhibitors ir ļoti nestabils enzīms, tādēļ ir iespējami kļūdaini rezultāti, īpaši viltus negatīvi – pacientam ar samazinātu C1-INH līmeni laboratorijas kļūdas dēļ tas var tikt noteikts kā normāls. Īpaši enzīma nestabilitāte apdraud funkcionālo testu precizitāti. Lai kļūdas iespējamību samazinātu, iesaka asins paraugu netransportēt, pēc iespējas testu veikt svaigā (mazāk nekā 4 h laikā pēc asins parauga noņemšanas) vai svaigi saldētā serumā un C1 inhibitora līmeņa vai funkcijas noteikšanu papildināt ar C4 koncentrācijas noteikšanu tajā pašā asins paraugā, jo C4 komponents ir daudz stabilāks nekā C1 inhibitors (Manning, 2020; Sinnathamby et al., 2023).

Samazināts C1-INH līmenis un aktivitāte var būt arī iegūtas angioedēmas gadījumā. No HAE to palīdz atšķirt C1q antivielu noteikšana. Pozitīvas C1q antivielas liecina par iegūtu angioedēmu (visbiežāk limfoproliferatīvu vai autoimūnu slimību – sistēmas sarkanās vilkēdes vai dermatomiozīta – gadījumā) (Patel & Pongracic, 2019).

HAE gadījumā C3 un C1q līmenis parasti ir neizmainīts. Uzliesmojuma gadījumā pacientiem parasti ir paaugstināts seruma hemolītiskā komplementa (CH50) līmenis. Remisijas laikā tas parasti ir neizmainīts. Bet šis tests HAE gadījumā nav klīniski nozīmīgs, jo CH50 var būt samazināts arī citos gadījumos (Muna et al., 2024; Patel & Pongracic, 2019).

Bērniem, īpaši jaunākiem par viena gada vecumu, hereditāras angioedēmas laboratorā diagnostika var būt apgrūtināta. Veseliem jaundzimušajiem C1 inhibitora līmenis serumā un tā funkcionālā aktivitāte ir 30–50 % pieaugušo normas. C4 komplementa līmenis arī parasti ir pazemināts. Ja bērnam līdz viena gada vecumam C1 inhibitora līmenis ir zemāks par 30 % pieaugušo normas, tas apstiprina HAE diagnozi. Taču diagnozi pilnībā nevar izslēgt arī tad, ja C1 inhibitora koncentrācija un funkcionālā aktivitāte ir normāla. Šajā gadījumā asins analīzes ar komplementa sistēmas izmeklēšanu jāatkārto pēc viena gada vecuma. Jaundzimušajiem ar

pozitīvu HAE ģimenes anamnēzi veic ģenētiskus testus, kas atvieglo iedzimta C1 inhibitora deficīta diagnostiku (Bocquet et al., 2025; Manning, 2020).

1.1. tabula

Laboratoriskie rādītāji hereditāras angioedēmas gadījumā

(Manning, 2020; Proper et al., 2020)

Rādītājs	I tips	II tips	nC1-INH HAE
C4 līmenis	Zems	Zems	Normāls
C1-INH līmenis	Zems	Normāls / augsts	Normāls
C1-INH aktivitāte	Zema	Zema	Normāla
C1q līmenis	Normāls	Normāls	Normāls

nC1-INH HAE – hereditāra angioedēma ar neizmainītu C1 komplementu; C4 – komplements 4; C1-INH – C1 inhibitors; C1q – komplementa komponents 1q.

Intestinālas HAE uzliesmojuma gadījumā vēdera dobuma rentgenā var būt vērojama ileusa aina. Vēdera dobuma ultrasonogrāfijā vai datortomogrāfijā var redzēt sabiezētas zarnu sienas, šķidrums līmeni ap zarnām un brīvu peritoneālu šķidrumu. Krūškurvja rentgenā var būt pleiras izsvīdums (Bellanti & Settupane, 2025; Broderick et al., 2025; Lumry & Settupane, 2020).

HAE pacientiem reti veiktas histoloģiskās analīzes, jo histoloģiskā aina neatšķiras no citas ģenēzes angioedēmas histoloģiskās ainās. Parasti tiek novērota perivaskulāra mononukleāro šūnu infiltrācija un dermāla tūska, kas līdzīga tai, ko novēro hroniskas nātrenes vai citu tipu angioedēmu gadījumā. Tūska vērojama dermas retikulārajā slānī, zemādā vai zemgļotādā, bez iekaisuma šūnu infiltrācijas. Reizēm vērojama vazodilatācija (Mendivil et al., 2021).

HAE diagnostikā būtiska nozīme ir diferenciāldiagnozei ar citiem angioedēmas veidiem, jo īpaši ar AE-MC, kas klīniskajā praksē sastopama krietni biežāk. AE-MC klīniski var izpausties ar līdzīgiem simptomiem kā HAE, taču tās patoģenēze ir atšķirīga – to izraisa tuklo šūnu degranulācija ar histamīna un citu mediatoru izdalīšanos, nevis bradikinīna pārmērīga veidošanās. Pašreiz nav specifisku biomarķieru, kas ļautu ticami diferencēt AE-MC no citiem angioedēmas veidiem. Tās diagnostika galvenokārt balstās uz klīnisko ainu un novērtējot pozitīvu atbildreakciju uz antihistamīnu terapiju un, ja nepieciešams, omalizumabu (Maurer et al., 2022; Reshef et al., 2024).

1.16. Ģenētiskās diagnostikas metodes hereditāras angioedēmas gadījumā

HAE ģenētiskā izmeklēšana ir būtiska precīzai diagnozei, īpaši netipiskos vai neskaidros gadījumos, kā arī ģimenes locekļu skrīningam un slimības patoģenēzes izpratnei. Mūsdienās tiek izmantotas vairākas ģenētiskās analīzes metodes, kuras atšķiras pēc savas izšķirtspējas, specifikas un piemērotības dažādu patogēno variantu tipu noteikšanai: punktveida varianti, indeli, plašas delēcijas/duplikācijas, nekodējošie varianti.

Tradicionāli HAE diagnostikā bieži tiek izmantota Sanger sekvencēšana, kas ir zelta standarts atsevišķu gēnu, galvenokārt *SERPING1*, analīzē. Šī metode ļauj precīzi noteikt

punktveida variantus un nelielas izmaiņas gēna kodējošajās daļās. Sangera sekvencēšanas priekšrocība ir tās augstā precizitāte un reproducējamība, taču ar šo metodi nav iespējams vienlaikus analizēt lielu skaitu gēnu vai gēnu variantu, kā arī tā nespēj atklāt lielākus strukturālus variantus (Santacroce et al., 2021).

Lai identificētu plašas delēcijas vai duplikācijas gēna struktūrā, piemēram, *SERPING1* gadījumā, tiek izmantota MLPA jeb multiplās ligāzes atkarīgās zondes amplifikācijas metode. Tā ļauj kvantitatīvi noteikt specifisku eksonu kopiju skaitu, tādējādi atklājot gēna daļēju vai pilnīgu delēciju vai duplikāciju. MLPA ir noderīga gadījumos, kad Sangera sekvencēšana neuzrāda patoloģiskas izmaiņas, bet klīniskā aina atbilst HAE I un II tipam. Tomēr šī metode nav piemērota punktveida mutāciju noteikšanai un sniedz informāciju tikai par konkrētiem, iepriekš definētiem gēna reģioniem (Bork, Machnig et al., 2020; Szabó et al., 2022).

Arvien plašāku lietojumu HAE ģenētikā, tāpat kā citu patoloģiju gadījumā, kad iemesli var būt vairāku gēnu patogēnie varianti, iegūst NGS jeb nākamās paaudzes sekvencēšana, kas ļauj vienlaikus analizēt vairākus gēnus ar augstu izšķirtspēju. Visbiežāk tiek lietota eksoma sekvencēšana (ES) ar mērķtiecīgu biežāko gēnu variantu analīzi, bet ar to ir sarežģīti identificēt strukturālus variantus (Santacroce et al., 2021; Veronez et al., 2021). Genoma sekvencēšana (GS) tiek veikta zinātniskos pētījumos vai klīniski neizskaidrotos gadījumos. ES un GS metodes sniedz visaptverošu informāciju par ģenētisko materiālu, ļaujot atklāt ne tikai zināmus patogēnus ģenētiskos variantus, bet arī jaunas, līdz šim nesaistītas ģenētiskās izmaiņas, kas var būt nozīmīgas HAE patoģenēzē. Taču šāda pieeja ir dārgāka, laikietilpīgāka un prasa augsti kvalificētu bioinformātisko analīzi, lai interpretētu iegūto datu apjomu (Bagger et al., 2024; Santacroce et al., 2021).

Kopumā ģenētiskās izmeklēšanas metodes HAE gadījumā ir savstarpēji papildinošas, un optimāla diagnostikas pieeja bieži vien ietver vairāku metožu kombināciju. To izvēle ir atkarīga no klīniskā konteksta, pieejamiem resursiem un aizdomām par konkrētiem patogēniem variantiem. Precīza ģenētiskā diagnoze ne tikai apstiprina slimību, bet arī sniedz vērtīgu informāciju par iedzimtības risku, slimības gaitu un iespējamu atbildi uz terapiju (Santacroce et al., 2021).

1.17. Diferenciāldiagnostika

Balstoties uz anamnēzes datiem, klīniskās ainas īpatnībām un izmeklēšanas rezultātiem, HAE jādiferencē no citām slimībām un stāvokļiem, kas var radīt angioedēmu, piemēram, tuklo šūnu mediēta angioedēma (kā anafilakses vai nātrenes komponente), angioedēma, asociēta ar vaskulāra endotēlija disfunkciju (pastiprinātas kapilāru caurlaidības sindroms), medikamentu inducēta angioedēma (angiotenzīnu konvertējošo enzīmu inhibitori, nesteroīdie pretiekaisuma

līdzekļi, perorālie kontracepcijas līdzekļi vai hormonu aizstājterapija u. c.), angioedēma bez zināma iemesla (epizodiska angioedēma ar eozinofiliju), iegūta angioedēma (limfoproliferatīvu vai autoimūnu slimību, piemēram, sistēmas sarkanās vilkēdes vai dermatomiozīta gadījumā). HAE jādiferencē arī no stāvokļiem, kas var izraisīt tūsku, piemēram, kontaktdermatīts, rozācija, autoimūnas slimības (sistēmas sarkanā vilkēde, sklerodermas agrīna stadija), parazītu infekcijas, hipotireoīdisms un onkoloģiskas slimības (kakla un sejas limfoma, plaušu vēzis). Bieži minētajām slimībām bez tūskas ir arī citi pavadošie simptomi, tas palīdz diferencēt diagnozi (Chen et al., 2025; Manning, 2020; Mormile et al., 2025).

C1 inhibitora deficīta radīta angioedēma jādiferencē arī no hroniskas spontānas nātrenes, vibrācijas, spiediena izraisītas angioedēmas u. c. slimībām, kas izpaužas ar ādas un gļotādu tūsku un atgādina klasisku angioedēmu, bet patoģenētiski tai nepieder. Intestināla HAE jādiferencē no akūtas vēdera dobuma patoloģijas (Grumach et al., 2025; Manning, 2020).

1.18. Prognoze

Lai gan HAE ir salīdzinoši reta slimība, tā ir potenciāli bīstama dzīvībai. Aptuveni 50–70 % C1 inhibitora deficīta pacientu ir vismaz viena dzīvību apdraudoša, smaga angioedēmas epizode mūžā. Balsenes tūska var izraisīt asfiksiju. Intestinālas HAE epizodes var radīt nevajadzīgu ķirurģisku operāciju un diagnozes novēlotu noteikšanu kā arī narkotisko pretsāpju līdzekļu atkarību stipru sāpju dēļ. Ādas izmaiņas, īpaši uz sejas un kakla rada izteiktu kosmētisku defektu, pacientam bieži nākas kavēt darbu vai mācības, samazinās to produktivitāte, tiek ierobežota pacienta komunikācija ar citiem cilvēkiem, pacienti baidās doties ceļojumos, tiek radīti psihoemocionāli un neiroloģiski traucējumi, tiek traucēta dzīves kvalitāte, pacientiem slimības dēļ nereti rodas suicidālas domas (Honda et al., 2024; Lumry & Settipane, 2020; Mendivil et al., 2021).

Pacientiem ar agrīnu slimības sākumu prognoze ir sliktāka nekā pacientiem, kuriem simptomi izpaužas lielākā vecumā. Pirms tika radīta efektīva HAE terapija, mirstība slimības dēļ bija 20-30 %. Profilaktiska terapija mirstību ir krietni samazinājusi (Bork, Anderson, et al., 2021; Mendivil et al., 2021).

C1 esterāzes inhibitoram nav būtiskas lomas imunitātes nodrošināšanā, tādēļ infekciju biežumu un smaguma risks HAE pacientiem nav palielināts. Tāpat arī citi bioķīmiskie ceļi, kuros piedalās C1 inhibitors, piemēram, fibrinolīzes un recēšanas procesi, darbojas normāli pat ar izmainītu C1 inhibitora koncentrāciju (Honda et al., 2021; Radojicic & Anderson, 2024).

1.19. Ārstēšana

HAE ārstēšana sastāv no īstermiņa un ilgtermiņa slimības un tās uzliesmojumu profilakses un akūtu epizožu ārstēšanas.

Īstermiņa profilaksi veic situācijās, kad paredzami uzliesmojumu ierosinoši faktori, piemēram, dentālas manipulācijas, ķirurģiskas operācijas, paaugstināts stresa līmenis (piemēram, eksāmenu laikā). Pētījumi liecina, ka, veicot ķirurģiskas manipulācijas bez iepriekšējas profilakses, slimības uzliesmojums HAE pacientiem rodas 5,7–30,5 % manipulāciju gadījumu (Broderick et al., 2025; Launay et al., 2023; Magerl et al., 2025). Visiem pacientiem ar smagu HAE, biežiem un smagiem slimības uzliesmojumiem, balsenes tūska anamnēzē rekomendē veikt ilgtermiņa profilaksi (Li, 2020; Maurer et al., 2022).

Akūtās situācijās pacientiem ar hipotensiju, ko izraisa šķidruma sekvestrācija ekstravaskulārajā telpā, stabilas hemodinamikas nodrošināšanai nepieciešama intravaskulāra šķidruma infūzija. Intestinālas HAE gadījumā sāpes vēderā tiek mazinātas ar narkotiskiem pretsāpju līdzekļiem. Situācijās, kad balsenes tūska rada elpceļu obstrukciju, nereti veic intubāciju vai traheostomiju (Caballero, 2021; Maurer et al., 2022).

Adrenalīns, sistēmiskie glikokortikoīdi un antihistamīni C1 inhibitora deficīta izraisītu angioedēmas simptomu ārstēšanā ir neefektīvi (Christiansen & Zuraw, 2020; Launay et al., 2023).

HAE uzliesmojumu gadījumā pirmās līnijas terapijā tiek izmantoti rekombinants C1 inhibitora koncentrāts (*Ruconest*), plazmas derivēts C1 inhibitora koncentrāts (*Cynrize*, *Berinert*), kallikreīna inhibitors (*Ecallantide*) vai bradikinīna 2. tipa (2B) receptora antagonists (*Icatibant*). Kā alternatīvu iespējams lietot svaigi saldētu plazmu tās sastāvā esošā C1-INH dēļ, ja iepriekš minētie medikamenti nav pieejami (Betschel et al., 2023; Christiansen & Zuraw, 2020). Pierādīts, ka pēc iespējas agrīnāka uzliesmojuma ārstēšana uzlabo terapijas efektivitāti. Agrīni uzsākta terapija veicina ātrāku simptomu izzušanu, īsāku kopējo uzliesmojuma periodu un, neskatoties uz uzliesmojuma smaguma pakāpi, samazina komplikāciju risku un mirstību (Broderick et al., 2025; Zuraw et al., 2025).

Profilaktisku ārstēšanu uzsāk, ja pacientam ir bieži un/vai smagi HAE uzliesmojumi (Maurer et al., 2022). HAE ilgtermiņa profilaksei kā pirmās līnijas medikamenti tiek izmantoti plazmas derivētais C1 inhibitora koncentrāts (*Cynrize*), monoklonālā anti viela (*Lanadelumab*), plazmas kallikreīna inhibitors (*Berotrastat*). Kā alternatīva: novājināti androgēni (*Danazol*), traneksamīnskābe. Iespējamo blakusparādību dēļ šos līdzekļus iesaka izmantot tikai gadījumos, kad specifiska terapija nav pieejama (Betschel et al., 2023; Launay et al., 2023; Maurer et al., 2022). HAE īstermiņa profilaksei kā pirmās līnijas terapija tiek izmantoti plazmas derivētais C1 inhibitora koncentrāts (*Cynrize*, *Berinert*), rekombinants C1 inhibitora koncentrāts

(*Ruconest*). Kā alternatīva HAE īstermiņa profilaksei var tikt izmantota svaigi saldēta plazma vai novājināti androgēni (*Danazol*) (Broderick et al., 2025; Costanzo et al., 2024).

HAE gadījumā liela nozīme ir esošo slimības veicinošo faktoru novēršanai, piemēram, *Helicobacter pylori* eradikācija, zobu un citu fokālu infekciju sanēšana var krietni mazināt slimības uzliesmojumu skaitu un smaguma pakāpi. Tāpat HAE pacientiem rūpīgi jāapsver citu medikamentu lietošanas nepieciešamība, īpašu vērību pievēršot perorāliem kontracepcijas medikamentiem, hormonu aizstājterapijas preparātiem un angiotenzīnu konvertējošā enzīma preparātiem. Minētie medikamenti palielina angioedēmas uzliesmojumu risku (Costanzo et al., 2024; Sinnathamby et al., 2023).

HAE nav diētas un fizisko aktivitāšu ierobežojumu. Vienīgi šiem pacientiem neiesaka nodarboties ar tādām fiziskām aktivitātēm, kur grūti saņemt neatliekamo palīdzību (Costanzo et al., 2024; Mormile et al., 2025).

1.20. Metaboloms un tā noteikšana

Metaboloma pētījumi mūsdienu medicīnā ir kļuvuši par būtisku instrumentu dažādu patoloģiju, tostarp HAE, onkoloģisko, kardiovaskulāro, neirodeģeneratīvo un vielmaiņas slimību, izpētē, sniedzot iespēju identificēt raksturīgus metaboliskos marķierus, izprast slimību patomehānismus un attīstīt jaunas diagnostikas un terapijas stratēģijas (Jans et al., 2022).

Metabolomika ir visaptveroša zinātnes nozare, kas nodarbojas ar bioloģiskajos paraugos esošo metabolītu – zemas molekulas bioloģiski aktīvu savienojumu – izpēti un analīzi. Šī pieeja ļauj iegūt detalizētu priekšstatu par organisma fizioloģisko stāvokli, jo metabolīti ir tiešs vielmaiņas procesu atspoguļojums tam, kas notiek šūnās un audos. Atšķirībā no citām “omikas” disciplīnām (piemēram, genomikas vai proteomikas), metabolomika sniedz dinamisku un funkcionālu skatu uz organisma pašreizējo stāvokli, jo metabolītu līmeņi var ātri mainīties atkarībā no ārējās vides faktoriem, slimībām vai ārstēšanas (Jans et al., 2022).

Metaboloms attiecas uz visu metabolītu kopumu konkrētā bioloģiskā paraugā noteiktā laika posmā. Tas ietver ļoti dažādu savienojumu klāstu – no vienkāršām organiskajām skābēm līdz sarežģītiem lipīdu un peptīdu atvasinājumiem. Metaboloma izpēte ļauj identificēt raksturīgas vielmaiņas pārmaiņas, kas var būt saistītas ar konkrētiem patoloģiskiem procesiem, ģenētiskiem defektiem vai ārējiem faktoriem (Qiu et al., 2023).

Metabolīti ir bioloģiski aktīvas zemas molekulas molekulas (parasti ar molekulasmasu zem 1500 Da), kas veidojas vielmaiņas procesu rezultātā. Tos iedala divās galvenajās grupās: endogēnie metabolīti, ko organisms sintezē pats, un eksogēnie metabolīti, kas tiek uzņemti no vides, tostarp pārtikas. Katram no šiem savienojumiem ir unikāla loma organisma darbībā, un

to koncentrāciju izmaiņas var būt jutīgi rādītāji dažādiem fizioloģiskiem vai patoloģiskiem procesiem (Jans et al., 2022; Z. Wu et al., 2019).

1.20.1. Metodes metaboloma noteikšanai

Metaboloma noteikšanai un analīzei galvenokārt izmanto divas instrumentālās metodes – masas spektrometriju (MS) un kodolu magnētiskās rezonanses (NMR) spektroskopiju –, izvēli nosaka pētījuma mērķis un analizējamo savienojumu īpašības. MS, bieži kombinēta ar šķidrums vai gāzu hromatogrāfiju (LC-MS/GC-MS), ir izplatīta metode metabolītu profilēšanai, pateicoties tās augstajai jutībai un iespējai vienlaikus noteikt tūkstošiem savienojumu. LC-MS ir piemērota polāru un nestabilu savienojumu analīzei, kamēr GC-MS piemērota gaistošu un termiski stabilu metabolītu noteikšanai. Lai uzlabotu metabolītu identificēšanu, arvien biežāk izmanto augstas izšķirtspējas MS metodes (*Orbitrap*, TOF) un tandēmmasu spektrometriju (MS/MS), kas ļauj precīzi atšķirt pat strukturāli līdzīgus savienojumus. Savukārt NMR spektroskopija nodrošina augstu datu reproducējamību un iespēju pētīt metabolītu dinamiku dzīvajās sistēmās, kā arī ļauj analizēt paraugus atkārtoti. Tomēr tā ir mazāk jutīga salīdzinājumā ar MS un prasa lielākus paraugu apjomus (Jans et al., 2022).

Lai apstrādātu iegūtos datus, tiek izmantotas daudzfaktoru statistikas metodes (piemēram, PCA – galveno komponentu analīze) un bioinformātikas rīki (Kioto Gēnu un genomu enciklopēdija, *MetaCyc*), kas palīdz identificēt metabolos marķierus un to lomu bioloģiskajos procesos. Optimālie rezultāti tiek iegūti, kombinējot abas metodes, kas ļauj iegūt vispusīgu priekšstatu par metaboloma izmaiņām (Jans et al., 2022; Schönig et al., 2013).

1.20.2. Metaboloma noteikšana ikdienas klīniskajā praksē

Lai gan metabolomika un metaboloma noteikšana ir spēcīgs instruments biomarķieru atklāšanai, tās rutīnas lietošana klīniskajā diagnostikā joprojām ir ierobežota. Galvenie ierobežojumi ir saistīti ar tehniskām grūtībām, jo metabolītu profili ir ļoti atkarīgi no paraugu sagatavošanas, iekārtu kalibrācijas un datu apstrādes algoritma, kas apgrūtina rezultātu standartizāciju starp dažādām laboratorijām. Turklāt metabolītu līmeņi var būtiski svārstīties atkarībā no diennakts ritma, uztura un citiem ārējiem faktoriem (Ulmer et al., 2021).

Tomēr dažās medicīnas nozarēs metabolomika jau ir sasniegusi reālu klīnisko pielietojumu un tiek aktīvi iekļauta diagnostikas un terapijas monitorēšanas praksē. Visnozīmīgākais piemērs ir iedzimto vielmaiņas traucējumu diagnostika – metabolomiskās metodes, galvenokārt tandēmmasu spektrometrija (MS/MS), ir kļuvušas par zelta standartu jaundzimušo skrīninga programmās visā pasaulē. Tās ļauj ātri un precīzi noteikt fenilketonūriju (paaugstināts fenilalanīna līmenis), propionāciedēmu (paaugstināts propionilkaritīns) un vairāk

nekā 50 citus iedzimus vielmaiņas defektus nelielā asins daudzumā (Jans et al., 2022; Mordaunt et al., 2020).

Onkoloģijā metabolomikai ir arvien lielāka nozīme gan diagnostikā, gan terapijas personalizācijā. Glioblastomas gadījumā, piemēram, specifiski lipīdu profili (īpaši sfingolipīdu un fosfolipīdu attiecības) ļauj ne tikai prognozēt atbildi uz terapiju, bet arī paredzēt slimības agresivitāti (Šamec et al., 2025; Wood et al., 2024). Līdzīgi, krūts vēža gadījumā noteikti metabolīti (piemēram, laktāta un piruvāta attiecība) korelē ar metastāžu risku un palīdz izvēlēties optimālo ārstēšanas stratēģiju (Guasch-Ferré et al., 2016; Leiherer et al., 2024; Mathur et al., 2023).

Sirds un asinsvadu slimību jomā metabolomiskie pētījumi ir īpaši perspektīvi. Papildus tradicionālajai lipoproteīnu analīzei tiek pētīti arī specifiski lipīdu metabolīti (piemēram, ceramīdi un fosfatidilholīni), kas var būt daudz precīzāki sirds infarkta risku marķieri. Nesenie pētījumi liecina, ka noteiktu acilkarnitīnu profils var paredzēt koronāro artēriju slimības attīstību vēl pirms klīnisko simptomu parādīšanās (Leiherer et al., 2024).

Metaboloma pētījumi arvien vairāk tiek veikti neirodeģeneratīvo slimību (Alcheimera slimības, parkinsonisma) agrīnai diagnostikai, antibiotiku rezistences prognozēšanai infekcijas slimību gadījumos, transplantoloģijā, lai novērtētu orgānu atgrūšanas riskus, psihiskās veselības jomā (depresijas, šizofrēnijas) biomarkieru meklējumos (Iwamoto et al., 2022; Lindstrom, 2024).

1.20.3. Metaboloma pētījumi hereditāras angioedēmas jomā

Metaboloma izpēte HAE pacientiem līdz šim veikta ārkārtīgi maz, tomēr jaunākie pētījumi liecina, ka papildus klasiskajam bradikinīna ceļam, kontakta sistēmas proteīniem un to metabolītiem, tostarp faktoram XII, prekallikreīnam un augstas molekulas kininogēnam, loma HAE patoģenēzē un slimības heterogenitātē ir arī metaboliskiem traucējumiem, kas ietekmē gan iekaisuma procesus, gan endotēlija stabilitāti (Kanepa et al., 2024; Wang & Zhi, 2022).

Metaboloma pētījumos konstatēts, ka purīnu vielmaiņas produkti, piemēram, ksantīns, hipoksantīns un urīnskābe, HAE pacientiem ir būtiski samazināti. Šie metabolīti iesaistīti gan šūnu enerģētikā, gan antioksidatīvajā aizsardzībā. To līmeņu pazemināšanās norāda uz purīnu metabolismu traucējumiem, kā arī uz pavājinātu organisma spēju neitralizēt oksidatīvo stresu, kas veicina endotēlija disfunkciju un asinsvadu caurlaidības palielināšanos – galveno tūskas patoģenēzes mehānismu HAE gadījumā. Šīs izmaiņas atspoguļo arī kopējo sistēmisko atbildi un pastiprinātu iekaisuma marķieru ekspresiju HAE uzliesmojuma laikā, uzsverot purīnu metabolītu klīnisko un diagnostisko nozīmi šīs slimības izpratnē un biomarkieru izstrādē (Wang & Zhi, 2022).

Riboflavīns un tā atvasinājumi – flavīna adenīdinukleotīds un flavīna mononukleotīds – organismā ir būtiski kofaktori dažādos oksidatīvi reduktīvos bioķīmiskos procesos. Šīs molekulas nodrošina šūnu antioksidatīvo aizsardzību, savukārt riboflavīna deficīts izraisa pastiprinātu oksidatīvā stresa uzkrāšanos. HAE patoģenēzē tas nozīmē, ka samazināts riboflavīna vai tā atvasinājumu līmenis izjauc šūnu aizsargfunkcijas, padarot endotēlija šūnas jutīgākas pret iekaisuma mediatoru ietekmi. Tā rezultātā pastiprinās citokīnu izdalīšanās, veidojas proinflammatora vide un tiek traucēta asinsvadu barjeras funkcija, kas veicina asinsvadu caurlaidības palielināšanos – galveno tūskas attīstības mehānismu HAE gadījumā. Turklāt riboflavīna trūkums var pasliktināt arī bradikinīna noārdīšanos, vēl vairāk palielinot tūskas risku. Samazinātas riboflavīna un tā atvasinājumu koncentrācijas HAE pacientiem tādējādi raksturo ne vien vispārēju vielmaiņas disbalansu, bet arī specifisku priekšnosacījumu oksidatīvā balansa zudumam, kas cieši saistīts ar slimības simptomu smagumu un klīnisko risku (Wang & Zhi, 2022).

Citronskābe, sukcinātskābe un izocitrāts ir vieni no svarīgākajiem metabolītiem trikarbonskābju jeb Krebsa ciklā. Konstatētā šo metabolītu līmeņa samazināšanās HAE pacientiem norāda uz traucētu šūnu enerģētisko metabolismu, kas ietekmē šūnas funkcionalitāti, tostarp endotēlija šūnu spēju uzturēt asinsvadu integritāti. HAE gadījumā nepilnīga enerģijas apgāde var vājināt endotēlija barjeras funkciju, padarot asinsvadu sienīgas caurlaidīgākas un veicinot šķidruma iekļūšanu apkārtējos audos, kas ir centrālais mehānisms tūskas attīstībā HAE gadījumā. Turklāt samazināta enerģijas ražošana veicina šūnu stresa stāvokli, kas var pastiprināt iekaisuma reakcijas un vēl vairāk vājināt asinsvadu barjeru HAE uzliesmojumu laikā. Tādējādi trikarbonskābju cikla metabolītu izmaiņas ir ne tikai sekundārs process, bet var būt arī tieši saistītas ar galveno HAE patoģenēzes elementu – traucētu mikrovaskulāru caurlaidību un tūsku (Jans et al., 2022; Kaplan & Maas, 2017; Singh & Bernstein, 2022; Wang & Zhi, 2022).

Lai gan metaboloma pētījumi HAE pacientiem ir ierobežoti, iekaisuma un asinsvadu caurlaidības regulācijas procesi, tostarp izmaiņas aminoskābju (īpaši arginīna, leicīna, izoleicīna, valīna) un lipīdu (eikanoīdu, prostaglandīnu) metabolismā, ir identificēti citos angioedēmu, iekaisuma un asinsvadu patoloģiju modeļos. Pieejamie dati ļauj pieņemt, ka šādām vielmaiņas izmaiņām varētu būt nozīmīga loma arī HAE patoģenēzē, paplašinot izpratni par slimības norisi un potenciālajiem biomarķieriem (Kaplan & Maas, 2017; Singh & Bernstein, 2022; Wang & Zhi, 2022).

Pašreizējā klīniskajā praksē metaboloma analīze nav iekļauta HAE diagnostikas algoritmā. Tradicionālās diagnostiskās metodes, kas ietver C1 inhibitora kvantitatīvo un funkcionālo analīzi, kā arī ģenētisko pārbaudi, joprojām ir galvenie diagnostikas rīki, bet tie

ļauj identificēt tikai I un II tipu. Tomēr pētījumi norāda uz metabolo biomarkieru potenciālu tikt izmantotiem dažādu slimību, tostarp HAE, diagnostikā, slimības fenotipa noteikšanā, smaguma pakāpes prognozēšanā un terapijas efektivitātes izvērtēšanā (Trifonova et al., 2023).

1.21. Pētījumā identificēto potenciālo metabolo biomarkieru teorētisks pārskats

1.21.1. Cistīns

Cistīns ir disulfīdsaturoša diamīnskābe, kas veidojas cisteīna molekulu oksidatīvās dimerizācijas rezultātā. Šim metabolītam ir vairākas būtiskas fizioloģiskas funkcijas organismā. Kā glutationa biosintēzes priekštecis tas ir svarīgs antioksidantu aizsardzības sistēmas komponents. Cistīns arī veido disulfīda saites, kas ir būtiskas olbaltumvielu struktūru stabilizācijā. Imūnās sistēmas regulēšanā cistīns nepieciešams gan T-limfocītu proliferācijai, gan makrofāgu funkcionālajai aktivitātei. Vairākos pētījumos ir novērotas cistīna koncentrācijas izmaiņas dažādos patoloģiskos procesos, tostarp hroniskos iekaisuma stāvokļos. Šīs izmaiņas var būt saistītas ar paaugstinātu oksidatīvo stresu un antioksidantu sistēmas aktivitātes traucējumiem (Lewerenz et al., 2013).

1.21.2. Izovalerilkarnitīns

Izovalerilkarnitīns (C5) pieder īsās ķēdes acilkarnitīniem, kas veidojas L-karnitīna esterifikācijas reakcijā ar izovalerīnskābi (3-metilbutānskābi) – leucīna katabolisma galveno starpproduktu. Šis process notiek mitohondriju membrānās, kur to katalizē fermenti karnitīnpalmitoiltransferāze un izovalerīnskābes-CoA dehidrogenāze. Organismā izovalerilkarnitīnam ir divas galvenās fizioloģiskās funkcijas. Pirmkārt, tas nodrošina izovalerīnskābes transportu mitohondrijos, kur tā pēc β -oksidācijas tiek pārveidota par acetil-CoA un iekļauta Krebsa ciklā enerģijas ražošanai. Otrkārt, tas veicina organisko skābju elimināciju caur urīnu, samazinot to toksisko uzkrāšanos audos. Izovalerilkarnitīna līmenis asinīs un urīnā atspoguļo leucīna metabolisma intensitāti un mitohondriālo funkciju. Šis metabolīts ir saistīts ar enerģijas metabolismu, jo tas piedalās taukskābju oksidācijas procesos, nodrošinot šūnu enerģētiskās vajadzības. Tā koncentrācijas izmaiņas var rasties gan mitohondriālu disfunkciju, gan aminoskābju metabolisma traucējumu rezultātā (Smith-Byrne et al., 2022).

1.21.3. Hidroksiprolīns

Hidroksiprolīns (OH-Pro) ir aminoskābe, kas veidojas, hidroksilējot prolīna atlikumus kolagēna molekulās. To veic divi galvenie enzīmi: prokollagēna-prolīna 4-hidroksilāze (kas ir atkarīga no dzelzs joniem un askorbīnskābes) un prokollagēna-prolīna 3-hidroksilāze. Organismā dominē trans-4-hidroksi-L-prolīna forma, kas veido apmēram 90 % no kopējā

hidroksiprolīna daudzuma, kamēr trans-3-hidroksi-L-prolīns ir daudz retāk sastopams. Hidroksiprolīnam ir izšķiroša nozīme kolagēna struktūras un funkcijas nodrošināšanā. Katrā kolagēna tipa I molekulā atrodas aptuveni 100 hidroksiprolīna atlikumi, kas veido ūdeņraža saites ar citām aminoskābēm, tādējādi nodrošinot kolagēna šķiedru termisko un mehānisko stabilitāti. Turklāt hidroksiprolīns ir galvenais kolagēna katabolīta produkts, kas padara to par nozīmīgu biomarkieri saistaudu un kaulu metabolisma izpētē. Literatūrā hidroksiprolīna līmeņa izmaiņas ir dokumentētas dažādos patoloģiskos procesos, kas saistīti ar saistaudu pārmaiņām, tostarp hroniskos iekaisuma stāvokļos un audu remodelēšanās traucējumos. Šīs izmaiņas var rasties kolagēna sintēzes vai noārdīšanās procesu traucējumu rezultātā (Hu et al., 2022; G. Wu et al., 2011; Z. Wu et al., 2019).

1.21.4. Asparagīnskābe

Asparagīnskābe (L-asparagīnskābe) ir dibāziska, polāra aminoskābe, kas organismā pilda vairākas būtiskas funkcijas. Kā viena no galvenajām glikogēnām aminoskābēm tā ir svarīga oglekļa un slāpekļa metabolisma saistīšanā. Urīnciklā tā piedalās arginīna un urīnvielas sintēzē, kas ir būtisks slāpekļa savienojumu pārveides un izvadīšanas mehānisms. Metaboliskajos procesos asparagīnskābe veidojas no oksaloacetāta vai caur transaminācijas reakcijām, un tā var pārvērsties atpakaļ par oksaloacetātu, tādējādi iesaistoties gan glikoneogēnēzē, gan Krebsa ciklā. Tā ir arī svarīgs citrullīna un asparagīna priekštecis, kas izskaidro tās nozīmi olbaltumvielu biosintēzē. Asparagīnskābes līmeņa izmaiņas var būt saistītas ar vairākiem patoloģiskiem procesiem, tostarp traucējumiem slāpekļa metabolismā, enerģijas ražošanas procesu pārmaiņām, olbaltumvielu katabolismu un oksidatīvā stresa palielināšanos (Holeček, 2023b).

1.21.5. Asparagīns

Asparagīns ir viena no 20 standarta α -aminoskābēm, kas iesaistīta olbaltumvielu biosintēzē. Organismā tā var tikt sintezēta no asparagīnskābes. Asparagīnam ir nozīmīga loma olbaltumvielu struktūras stabilizēšanā un intracelulārā slāpekļa līdzsvara uzturēšanā. Amidgrupa tā sānu ķēdē spēj veidot ūdeņraža saites, kas veicina proteīnu terciārās un kvartārās struktūras veidošanos. Tā kā asparagīns ir hidrofilas dabas savienojums, tas bieži lokalizējas proteīnu virspusē un ir iesaistīts mijiedarbībā ar ūdens molekulām vai citām polārām struktūrām. Turklāt asparagīns ir būtisks N-saistītās glikozilācijas procesa substrāts. Asparagīns ir sastopams daudzos bioloģiskajos šķidrums un audos, un tā koncentrācija var mainīties atkarībā no šūnu metabolisma stāvokļa. Metaboliskajos pētījumos asparagīna līmenis bieži tiek analizēts kopā ar citām aminoskābēm, lai izvērtētu vielmaiņas ceļu aktivitāti, slāpekļa bilanci un proteīnu apmaiņas procesus organismā (Yang & Zubarev, 2010).

1.21.6. Glicīns

Glicīns ir vienkāršākā no visām α -aminoskābēm. Tas tiek sintezēts galvenokārt no serīna. Glicīnam ir nozīme olbaltumvielu biosintēzē, īpaši struktūrproteīnos, piemēram, kolagēnā, nodrošinot tā struktūras kompakto un stabilo telpisko izkārtojumu. Glicīns ir purīnu un porfirīnu sintēzes starpprodukts. Tas veido glutaciona sastāvdaļu, kam ir nozīmīga antioksidatīvā funkcija šūnās. Glicīns darbojas arī kā inhibējošs neurotransmiters muguras smadzenēs un smadzeņu stumbrā, kur tas saistās ar specifiskiem glicīna receptoriem un regulē neiromuskulāro impulsu pārvadi (Razak et al., 2017).

2. Materiāli un metodes

2.1. Pētījuma dalībnieku iekļaušana

Lai nodrošinātu visaptverošu Latvijas datu vākšanu un analīzi un lai efektīvi izpētītu klīniskās izpausmes un ģenētiskos faktorus, saistītus ar HAE, pētījums ietver gan retrospektīvu, gan prospektīvu fāzi. Pētījuma retrospektīvā fāze uzsākta 2020. gada jūnijā, iekļaujot visus zināmos Latvijas pacientus, kuriem klīniski un bioķīmiski noteikta HAE diagnoze. Kopumā seši pacienti ar HAE I/II. Iegūti dati no medicīniskajiem ierakstiem. Pētījuma prospektīvajā fāzē veikta šo pacientu padziļināta izmeklēšana, iegūti papildu dati par slimības klīniskajām izpausmēm, pētījumā iekļauti šo pacientu radinieki skrīninga veikšanai un pacienti, kuriem klīniski bija aizdomas par HAE diagnozi. Pētījuma gaitā diagnoze apstiprināta vēl sešiem pacientiem, kopskaitā pētījumā iekļauti 12 HAE unikālie pacienti. Diviem no pacientiem HAE diagnoze atklāta pirmās pakāpes radinieku skrīninga laikā. Pacientiem, kuriem HAE diagnoze atklāta nejausi, HAE līdz 2025. gada maijam, slimībai raksturīgie simptomi nav attīstījušies, tādēļ šie pacienti netika iekļauti lielākajā daļā klīniskās izpētes, tostarp slimības aktivitātes, smaguma pakāpes, provocējošo un citu faktoru izpētē. Pacienti ar citu veidu tūskām, tostarp idiopātiskas, bradikinīna, tuklo šūnu mediētas, neskaidras ģenēzes angioedēmas, un veseli indivīdi iekļauti kontroles grupās.

Lai apzinātu visus esošos un potenciāli jaunus HAE pacientus, 2020. gada jūnijā ar e-pastu vai telefona zvanu starpniecību tika uzsākta aptauja alergologu, imunologu, dermatologu, pediatru, ģimenes ārstu u. c. speciālistu vidū. Speciālisti aptaujas laikā un vietēja mēroga konferencēs informēti par slimības klīniskajām izpausmēm, diagnostikas un terapijas iespējām. Lai par slimības būtību informētu Latvijas iedzīvotājus, tika izveidota mājaslapa www.angioedema.lv un informācija izplatīta interneta medijos, tādējādi pacientus ar HAE līdzīgām izpausmēm aicinot apmeklēt atbilstošu speciālistu (HAE, 2025).

HAE diagnoze tika noteikta, pamatojoties uz pacientu un viņu ģimenes locekļu anamnēzi, komplementa C4 līmeni, C1 esterāzes inhibitora līmeni, C1 esterāzes inhibitora aktivitāti un ģenētisko izmeklējumu datiem saskaņā ar sniegtajām *WAO/EAACI* 2021. gada vadlīnijām (Maurer et al., 2022).

Kopumā pētījumā iekļauti 100 indivīdi, tostarp 45 pacienti ar klīniskām aizdomām par HAE, 20 HAE pacientu pirmās pakāpes radinieki, 15 iepriekš izmeklēti pacienti ar idiopātisku jeb angioedēmu bez zināma iemesla metaboloma kontroles grupai, 20 veseli indivīdi metaboloma kontroles grupā. Visiem pētāmo grupu dalībniekiem, kopumā 80, veikta laboratoriskā izmeklēšana, nosakot C4, C1-INH līmeni un aktivitāti, 38 pacientiem veikta ģenētiskā izmeklēšana, 45 indivīdiem veikta metaboloma noteikšana, 12 pacienti ar apstiprinātu

HAE iekļauti klīniskās izpētes sadaļā. Precīzāks dalībnieku sadalījums grupās aprakstīts katras izmeklēšanas sadaļā.

2.2. Klīnisko datu ievākšana

No medicīniskajiem ierakstiem un intervijas veidā iegūti dati par pacientu dzimumu, dzimšanas datumu, svaru, augumu, ģimenes anamnēzi, informācija par slimības klīniskajām izpausmēm, t. sk. vidējo uzliesmojumu skaitu gadā, tūsku lokalizāciju, biežākajiem uzliesmojuma izraisītājiem, ārstēšanas veidu un efektivitāti, vecumu, kad pirmo reizi parādījušies slimībai raksturīgie simptomi, un vecumu, kad noteikta HAE diagnoze. Iegūti dati par hroniskām blakusslimībām, ieskaitot kardiovaskulāras, psihoemocionālas, dermatoloģiskas, respiratoras un sistēmiskas patoloģijas. Termins “pozitīva ģimenes anamnēze” pieņemts gadījumā, kad vienas ģimenes ievaros HAE diagnoze apstiprināta vairāk nekā vienam ģimenes loceklim. Termins “negatīva ģimenes anamnēze” pieņemts gadījumā, ja ģimenē HAE diagnoze apstiprināta tikai vienam indivīdam. Termins “hospitalizācija” pieņemts gadījumā, kad pacients saistībā ar HAE diagnozi nonācis neatliekamās uzņemšanas nodaļā vai stacionētā.

HAE klīniskā raksturojuma pārskatā iekļauti visi zināmie Latvijas pacienti ar klīniski, bioķīmiski un ģenētiski apstiprinātu HAE diagnozi līdz 2025. gada maijam. Pacienti bez ģenētiski apstiprinātas HAE klīniskā raksturojuma pārskatā netika iekļauti. Tāpat klīniskā raksturojuma pārskata sadaļās, kas attiecas uz slimības aktivitāti, smaguma pakāpi, provocējošiem un citiem faktoriem, netika iekļauti divi indivīdi bez slimības simptomiem.

Klīniskās ainas pārskats veidots, apkopojot informāciju kopš pirmajām slimības pazīmēm. Apkopota informācija par vidējo HAE uzliesmojumu skaitu gadā kopš pirmo simptomu parādīšanās. Pašreizējā slimības aktivitāte gada griezumā (t. i., uzliesmojumu skaits, to smaguma pakāpe, tūsku lokalizācija) apkopota par pēdējiem 12 mēnešiem (t. i., kopš 2024. gada 1. maija līdz 2025. gada 30. aprīlim). Slimības aktivitāte vērtēta tikai 10 simptomātiskiem pacientiem.

2.3. Terapijas efektivitātes izvērtēšana

No medicīniskajiem ierakstiem, intervijas veidā un no pacientu aizpildītām anketām tika iegūta informācija par HAE ārstēšanu uzliesmojumu laikā un lietoto medikamentu efektivitāti. Ārstēšanas efektivitāte tika novērtēta kā: bez efekta, vājš, vidējs un augsts efekts. Ārstēšanas efektivitāti četros līmeņos subjektīvi novērtēja katrs pacients. Katram efekta līmenim tika sniegts skaidrojums (Nordenfelt et al., 2016):

1. Ārstēšana bez efekta. Pēc terapijas uzsākšanas netika novērotas izmaiņas simptomu smagumā. Pacienta dzīves kvalitāte un vispārējā labsajūta nemainās.

2. Vājš ārstēšanas efekts. Neliels simptomu uzlabojums, kas nav pietiekams, lai būtiski mainītos pacienta vispārējais stāvoklis. Uzliesmojuma laikā nelieli uzlabojumi ikdienas rutīnā, bet tie nav pietiekami, lai būtiski uzlabotos pacienta dzīves kvalitāte.
3. Vidējs ārstēšanas efekts. Simptomu uzlabojums, kas ievērojami uzlabo pacienta vispārējo stāvokli un dzīves kvalitāti. Uzliesmojuma ilgums un simptomu smagums ievērojami samazinās.
4. Augsts ārstēšanas efekts. Būtisks simptomu uzlabojums vai pilnīga izzušana neilgi pēc medikamenta saņemšanas. Pacienta vispārējais stāvoklis netiek ietekmēts, un dzīves kvalitāte uzliesmojuma dēļ netiek samazināta.

Tāpat četros līmeņos tika izvērtēta saņemtā īstermiņa un ilgtermiņa profilakse (Launay et al., 2023; Nordenfelt et al., 2016):

1. Profilakse bez efekta. Ilgtermiņa profilakse bez būtiska slimības gaitas uzlabojuma, uzliesmojumu un to smagumu skaits gandrīz nemainīgs. Uz īstermiņa profilakses fona attīstās HAE uzliesmojums. Pacienta dzīves kvalitāte nemainīga, ikdienas aktivitātes ir ierobežotas tāpat kā pirms profilaktiskās terapijas.
2. Vājš profilakses efekts. Neliels simptomu uzlabojums uz ilgtermiņa profilakses fona, bet tas nav pietiekams, lai būtiski mainītos pacienta vispārējais stāvoklis. Uzliesmojums ir īslaicīgāks vai mazāk izteikti simptomi, bet slimība joprojām būtiski ietekmē pacienta dzīves kvalitāti. Īstermiņa profilakse nedaudz samazina uzliesmojumu smagumu un ilgumu, bet tie joprojām attīstās.
3. Vidējs profilakses efekts. Būtiska uzliesmojumu biežuma vai simptomu smaguma samazināšanās, kas ievērojami uzlabo pacienta vispārējo stāvokli. Ievērojams dzīves kvalitātes uzlabojums, lai gan joprojām var būt periodiski simptomi. Uz īstermiņa profilakses fona uzliesmojumi pārsvarā neattīstās vai to smagums un ilgums ir būtiski samazinājies.
4. Augsts profilakses efekts. Pilnīga vai gandrīz pilnīga uzliesmojumu izzušana, kas ievērojami uzlabo pacienta vispārējo stāvokli. Ievērojami uzlabojusies pacienta dzīves kvalitāte, kas ļauj pilnībā atgriezties ierastajā ikdienas rutīnā. Uz īstermiņa profilakses fona uzliesmojumi neattīstās.

2.4. Laboratoro paraugu ievākšana un izmeklēšana

Pētījuma dalībniekiem no perifērajām vēnām (*vena cephalica* vai *basilica*) ievākti asins paraugi EDTA (etilēndiamīntetraacetīnskābi) saturošos vakuuma stobriņos (*BD Vacutainer K2E*, 3,5 mL), rūpīgi ievērojot standartizētas paraugu ievākšanas procedūras. Pirms punkcijas ādas virsma tika dezinficēta ar 70 % izopropilspirtu, un pēc parauga ievākšanas stobriņa saturs

samaisīts, lai novērstu parauga sabiezēšanu. Ievāktie paraugi marķēti ar unikālu identifikācijas kodu un ievākšanas datumu, pēc tam tie centrifugēti 4000 apgr./min. 15 minūtes +4 °C temperatūrā, izmantojot *Rotina 420R* centrifūgu (*Hettich*, Vācija). Pēc centrifugēšanas paraugi uzmanīgi pārlieti sterilās polipropilēna epruvetēs (*Sarstedt*, Vācija), izvairoties no šūnu kontaminācijas, un nekavējoties sasaldēti –80 °C zemas temperatūras ledusskapī (*Thermo Scientific*, ASV), kur tie uzglabāti līdz analīzei.

C1 inhibitora funkcionālā aktivitāte noteikta ar hromogēna substrāta metodi, izmantojot *Sysmex CS-2500* analizatoru (*Siemens Healthineers*, Vācija) un *Berichrom C1-Inhibitor* reaģentus, kur par referento vērtību diapazonu pieņemts 70–130 %. Savukārt komplementa komponenta C4 un C1-INH koncentrāciju noteikšanai izmantota nefelometriskā metode, izmantojot *Atellica NEPH 630* analizatoru (*Siemens*, Vācija) ar *N Antiserum to Human C1-Inhibitor/C4* reaģentiem, kur C1-INH fizioloģiskais referento vērtību diapazons pieņemts 0,21–0,39 g/L, bet komplementa C4 – 0,12–0,36 g/L. Lai izslēgtu iegūtas angioedēmas diagnozi, pacientiem ar idiopātisku un neskaidru angioedēmu papildus noteiktas antivielas pret C1q komponentu, izmantojot ELISA (cietfāzes enzīmu imunosorbences testa) metodi saskaņā ar ražotāja instrukcijām. Šī analīze veikta svaigā asins serumā vai paraugā, kas sagatavots saldēšanai saskaņā ar ražotāja noteikto protokolu. Pozitīvām antivielām pret C1q ir nozīmīga diagnostiska vērtība, jo tās norāda uz autoimūnu procesu, kas saistīts ar C1 inhibitora deficītu. Visas analīzes veiktas Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Apvienotajā laboratorijā, katrā analīžu sērijā iekļaujot iekšējo kvalitātes kontroles paraugu (*Bio-Rad Liquichek Immunology Control*, Vācija), lai nodrošinātu rezultātu precizitāti un atkārtojamību.

Lai pēc iespējas mazinātu potenciālās kļūdas, stingri ievēroti visi paraugu sagatavošanas un uzglabāšanas protokoli, veikta paraugu stabilitātes pārbaude, kā arī regulāri kalibrēti izmantotie analītiskie instrumenti.

2.5. Anketas dzīves kvalitātes, slimības aktivitātes un kontroles noteikšanai

Lai spriestu par angioedēmas pacientu dzīves kvalitāti, slimības aktivitāti un kontroli, izmantotas šim nolūkam paredzētas standartizētas anketas – atbilstoši *Quality of Life Questionnaire for Patients with Recurrent Swelling Episodes* (AE-QoL), *Angioedema Activity Score* (AAS) un *Angioedema Control Test* (AECT). Anketas oriģinālvalodās (vācu un angļu) izstrādājusi kompānija *MOXIE GmbH* (MOXIE, 2025). Pēc kompānijas noteikta validācijas protokola anketas šī pētījuma ietvaros tika latviešu valodā validētas 2022. gada martā un oficiāli apstiprinātas lietošanai klīniskajā praksē. Validācijas procesa rezultātā anketas ir sertificētas un rekomendētas izmantošanai gan veselības aprūpes speciālistiem ikdienas klīniskajā praksē, gan

pētniekiem zinātniskos pētījumos, nodrošinot standartizētu un uzticamu instrumentu klīniskās novērtēšanas vajadzībām (MOXIE, 2025).

2.5.1. Dzīves kvalitātes novērtēšana

Quality of Life Questionnaire for Patients with Recurrent Swelling Episodes (AE-QoL) un tās jautājumi sniedz visaptverošu priekšstatu par HAE un cita veida angioedēmu ietekmi uz pacienta dzīvi, tādējādi veicinot personalizētu un efektīvāku ārstēšanas plānu izstrādi. AE-QoL ietver četrus domēnus:

1. Funkcionēšana: izvērtē, cik lielā mērā HAE ietekmē pacienta spēju veikt ikdienas aktivitātes un pienākumus.
2. Nogurums/garastāvoklis: izvērtē, cik lielā mērā HAE ietekmē pacienta enerģijas līmeni un emocionālo labsajūtu.
3. Uzturs: izvērtē uztura ierobežojumus un ēšanas grūtības slimības dēļ.
4. Bailes/kauns: izvērtē, cik lielā mērā pacientu ietekmē bailes par iespējamiem HAE uzliesmojumiem un kaunu iziet sabiedrībā tūsku dēļ.

Katrs no šiem domēniem ietver vairākus jautājumus. Katrs jautājums anketā tiek novērtēts pēc Likerta tipa skalas, kas ietver atbildes izvēles: nekad, reti, reizēm, bieži, ļoti bieži. Visas atbildes summētas, lai iegūtu kopējo punktu skaitu. Kopējais punktu skaits pārvērsts skalā no 0 līdz 100, kur 0 norāda uz labāko iespējamo dzīves kvalitāti (nav ietekmes) un 100 norāda uz vissliktāko iespējamo dzīves kvalitāti (maksimāla ietekme). AE-QoL anketas aizpildīšana veikta 2025. gada aprīlī ar klātienes vai telefona interviju palīdzību (Broderick et al., 2025; R. Sharma et al., 2025).

2.5.2. Angioedēmas kontroles novērtēšana

Angioedēmas kontroles noteikšanai izmantots *Angioedema Control Test (AECT)*. Angioedēmas kontroles testa aprēķināšana ietver četrus jautājumus, pēc kā novērtē slimības, šajā gadījumā HAE, pazīmes un simptomus un tās ietekmi uz pacienta dzīvi, ārstēšanas efektivitāti un slimības prognozējamību. Katra jautājuma atbildes tiek vērtētas 5 punktu skalā (no 0 līdz 4), kur augstāks punktu skaits norāda uz labāku slimības kontroli. Kopējais punktu skaits var būt no 0 līdz 16. Ja pacienta kopējais punktu skaits ir 10 vai vairāk punktu, tas liecina par labi kontrolētu slimību, bet mazāk par 10 punktiem – uz sliktu slimības kontroli (Bork, Anderson et al., 2021; Weller et al., 2020). Šis tests izstrādāts, lai sniegtu vienkāršu un ātru veidu, kā novērtēt slimības kontroli, tādējādi nepieciešamības gadījumā mainot ārstēšanas taktiku (Bork, Anderson et al., 2021; Weller et al., 2020). AECT var izmantot diviem dažādiem laika periodiem: lai izvērtētu slimības kontroli pēdējo četru nedēļu vai pēdējo trīs mēnešu periodam.

AECT par pēdējo 4 nedēļu un pēdējo 3 mēnešu posmu veikts 2025. gada aprīlī klātienēs vai telefona intervijās (Chularojanamontri et al., 2023; Mak et al., 2024; Schmaier et al., 2017).

2.5.3. Angioedēmas aktivitātes un smaguma pakāpes novērtēšana

Angioedema Activity Score (AAS) anketa ir rādītājs, ko izmanto, lai novērtētu angioedēmas aktivitāti, šajā gadījumā HAE pacientiem. AAS palīdz objektivizēt simptomu ietekmi uz pacienta dzīvi un ikdienas aktivitātēm noteiktā laika periodā. AAS aprēķina, izmantojot ikdienas vai iknedēļas simptomu reģistrācijas dienasgrāmatu, kurā pacients sistemātiski atzīmē angioedēmas epizožu skaitu. Dienakts laiku, kurā attīstījusies angioedēma, fizisko diskomfortu, ikdienas aktivitāšu ierobežojumus, tūskas ietekmi uz izskatu un simptomu smaguma pakāpi (nav simptomi, viegla, mērena, smaga) nosaka pēc atbildēm uz pieciem jautājumiem. Par katru jautājumu tiek piešķirti punkti no 0 līdz 3. Katras dienas punktu summu aprēķina, saskaitot visus iegūtos punktus. Dienas maksimālais punktu skaits ir 15. Lai iegūtu kopējo AAS punktu skaitu noteiktam laika periodam (1 nedēļai vai 4 nedēļām), saskaita visu dienu kopējo punktu skaitu. Biežāk izmanto AAS28, kas atspoguļo HAE aktivitāti četru nedēļu jeb 28 dienu periodā. Maksimālais AAS28 punktu skaits ir 420 (15 punkti 28 dienās).

AAS28 interpretācija:

1. Zema slimības aktivitāte: mazāk par 15 punktiem nedēļā (mazāk par 60 punktiem četru nedēļu periodā).
2. Vidēja slimības aktivitāte: 15–30 punkti nedēļā (60–120 punkti četru nedēļu periodā).
3. Augsta slimības aktivitāte: vairāk nekā 30 punkti nedēļā (vai vairāk nekā 120 punkti četru nedēļu periodā) (Greve et al., 2022; Schmaier et al., 2017).

AAS galvenais mērķis ir palīdzēt speciālistiem labāk izprast slimības gaitu, uzliesmojumu biežumu un smagumu, uzraudzīt ārstēšanas efektivitāti un pielāgot terapiju pēc nepieciešamības (Mendivil et al., 2021).

AAS HAE pacientiem noteikta četru nedēļu jeb 28 dienu periodā 2025. gada aprīļa un maija mēnesī.

Lai salīdzinātu datus ar citu pētījumu datiem, mūsu pētījumā apskatīti pēc iespējas dažādi slimības intensitātes un smaguma pakāpi noteicošie faktori. Atkarībā no uzliesmojumu skaita pēdējo 12 mēnešu laikā HAE iedalīta kā asimptomātiska (bez uzliesmojumiem), viegla (1–3 uzliesmojumi gadā), vidēja (4–11 uzliesmojumi gadā) un smaga (12 un vairāk uzliesmojumu gadā).

Noteikta slimības smaguma pakāpe pēc mediānā uzliesmojuma biežuma gadā kopš pirmajiem HAE simptomiem:

1. 1–5 uzliesmojumi gadā: norāda uz vieglu slimības formu ar samērā retiem uzliesmojumiem.
2. 6–11 uzliesmojumi gadā: norāda uz vidēji smagu slimības formu ar mērenu uzliesmojumu biežumu.
3. 12–24 uzliesmojumi gadā: norāda uz smagu slimības formu ar biežiem uzliesmojumiem.
4. > 24 uzliesmojumi gadā: norāda uz ļoti smagu slimības formu ar ļoti biežiem uzliesmojumiem, kas var būtiski ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti (Chularojanamontri et al., 2023; Mak et al., 2024; Schmaier et al., 2017).

2.6. Blakusslimību noteikšana hereditārās angioedēmas pacientiem

Pētījumā iekļautajiem simptomātiskiem HAE pacientiem (n = 10) veikta vispusīga blakusslimību analīze ar galveno uzsvāru uz kardiovaskulārajām, psihoemocionālām, dermatoloģiskām, respiratorajām un sistēmiskām patoloģijām. Datu ieguve balstījās uz rūpīgu retrospektīvu medicīnisko dokumentācijas analīzi, kas ietvēra slimības vēstures datus, detalizētu klīnisko anamnēzi, laboratorisko un instrumentālo izmeklējumu rezultātus, speciālistu konsultāciju secinājumus, kā arī standartizētu psihoemocionālā stāvokļa novērtējumu, izmantojot validētas diagnostiskas metodes.

Trauksmes novērtēšanai tika lietota ģeneralizētas trauksmes skalas (*Generalized Anxiety Disorder-7*, GAD-7) metode – standartizēts psihometriskais instruments, kas ļauj kvantitatīvi noteikt trauksmes simptomu smaguma pakāpi un to dinamiku. Šīs skalas izvēli pamato tās augstā diagnostiskā precizitāte un plašais lietojums klīniskajā praksē. Papildus tam visi blakusslimību diagnostiskie kritēriji atbilst starptautiski atzītām klīniskām vadlīnijām un klasifikācijas sistēmām (Kertz et al., 2013).

2.7. Hereditārās angioedēmas diagnozes un tās tipu noteikšana

Pacientiem ar HAE diagnozi tika noteikts HAE I tips, ja C4 līmenis bija zem referentā intervāla (< 0,12 g/L), C1-INH līmenis bija zem referentā intervāla (< 0,21 g/L) un C1-INH funkcionālā aktivitāte zem referentā intervāla (< 70 %). Pacientiem tika noteikts HAE II tips, ja C4 līmenis bija zem referentā intervāla (< 0,12 g/L), C1-INH līmenis bija referentā intervāla ietvaros (0,21–0,39 g/L) vai virs tā (> 0,39 g/L) un C1-INH funkcionālā aktivitāte zem referentā intervāla (< 70 %). Pacientiem tika noteikts nC1-INH HAE tips, ja C4 līmenis bija referentā intervāla ietvaros (0,12–0,36 g/L), C1-INH līmenis bija referentā intervāla ietvaros (0,21–0,39 g/L), C1-INH funkcionālā aktivitāte bija referentā intervāla ietvaros (70–130 %) un diagnoze apstiprināta ar ģenētisku testēšanu.

2.8. Kontroles grupas

Tika izveidotas divas kontroles grupas: veseli indivīdi un pacienti ar citas ģenēzes rekurentām angioedēmām, t. sk. idiopātiskām, bradikinīna mediētām, tuklo šūnu mediētām, neskaidras ģenēzes angioedēmām. Metaboloma analīzei izmantotas kontroles grupas ar veseliem indivīdiem ar atbilstošu dzimumu un pēc iespējas atbilstošu vecumu pētāmās grupas dalībniekiem.

2.9. Latvijas populācija

Dati par Latvijas demogrāfiskajiem rādītājiem iegūti no Latvijas Centrālās statistikas pārvaldes datubāzes (2025. gada aprīlis). Punkta prevalence tika izteikta kā dzīvi pacienti uz 100 000 iedzīvotāju noteiktā laika posmā (2025. gada aprīlis) (Centrālā statistikas pārvalde, 2025).

2.10. Ģenētiskā izmeklēšana

HAE pacientu ģenētiskajai izpētei tika pielietota daudzpakāpju molekulārā diagnostikas pieeja saskaņā ar starptautiskajām vadlīnijām (WAO/EAACI, 2021) (Maurer et al., 2022). Sākotnējā diagnostiskā pieeja ietvēra zināmo HAE saistīto gēnu kodējošo sekvenču analīzi, koncentrējoties uz *SERPING1* gēnu, kas kodē C1 inhibitoru un ir atbildīgs par lielāko daļu HAE tipa I un II gadījumu. Ģenētisko variantu noteikšanai tika izmantota Sangera sekvencēšana, kas ļauj precīzi identificēt punktveida variantus. Vienam HAE I tipa pacientam izmantota MLPA metode *SERPING1* gēnam, kas sniedz iespēju atklāt lielākas delēcijas vai duplikācijas. MLPA veikšanai tika izmantots *MRC Holland* reaģentu komplekts P243-B1, ar ražotāja protokolu, šo protokolu nemodificējot.

Pacientiem ar neskaidras etioloģijas angioedēmu, kuriem netika konstatēti patogēni *SERPING1* varianti, tika veikta paplašināta ģenētiskā analīze, ieskaitot *F12*, *PLG*, *ANGPT1* gēnu rajonu pārbaudi, lai izslēgtu retākus HAE variantus. Sekvencēšanai izmantotie praimerī tika atlasīti, balstoties uz publicētiem protokoliem (skatīt 2.1. tabulā), un reakcijas veiktas, izmantojot *Big Dye Terminator 3.0* reaģentu komplektu, pēc ražotāja protokola, šo protokolu nemodificējot. Iegūtās sekvences tika analizētas, salīdzinot ar cilvēka references genomu. Klīniskā interpretācija līdzīgi kā ES un GS gadījumā.

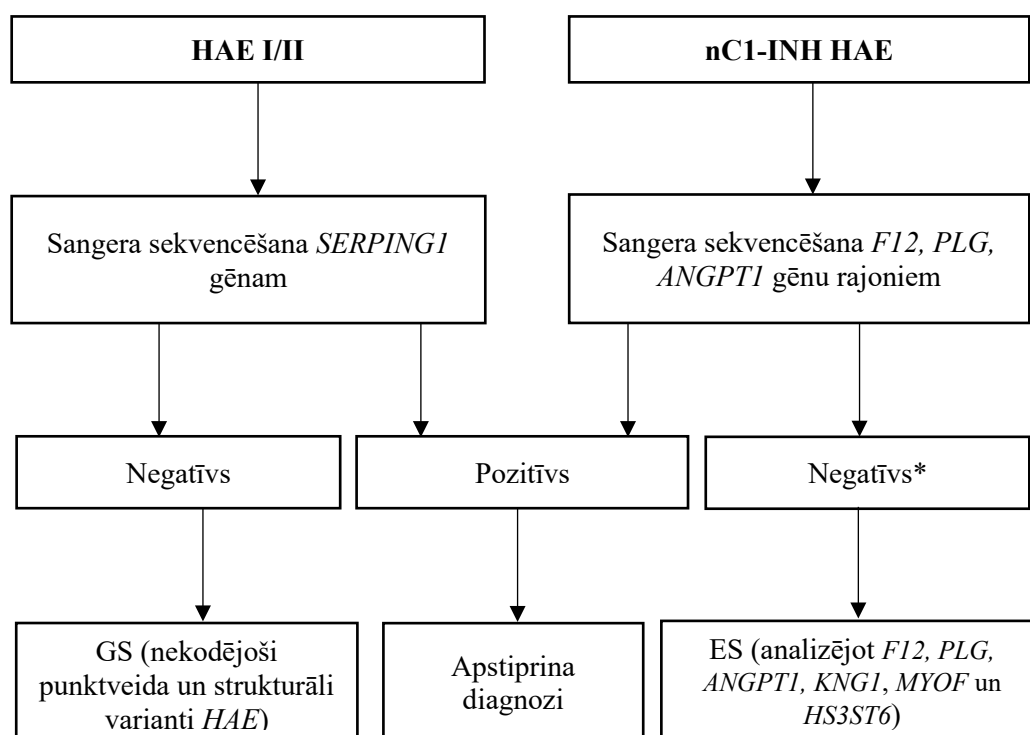
Izmantotās praimeru sekvences hereditārās angioedēmas pacientu ģenētiskajai analīzei ar Sangera sekvenčēšanu

Nr.	Praimera nosaukums	Sekvence	Fragmenta garums, bp	Atsauce
1.	PLG_F	CTTAGTTTTAGTTACTGTAGGAACGCAGG	446	a
	PLG_R	CAGGCTTCTGACCAACAATAGC		
2.	SERPING1_ex1-2F	CTGCACCCAAGCTTCCCCGTTAC	885	b
	SERPING1_ex1-2R	CCCCGTCCTCCCATCCCAACAAG		
	SERPING1_ex2F seq	GGGAAAGGGAAGCGGTTTG		
3.	SERPING1_ex3F	CTTCTGCTTTGAGTATTTTAGA	663	
	SERPING1_ex3R	CAGAGGCATGGCTTTGTA		
4.	SERPING1_ex4F	GCAAGTATCTTTCATCTCTGCCCT	201	
	SERPING1_ex4R	CTCTGCAGACACTGCCCAATCCT		
5.	SERPING1_ex5-6F	ACGACGTGTTCAGGACTCAT	728	
	SERPING1_ex5-6R	AAAAGATAGGGTGGAAATACAGAT		
6.	SERPING1_ex7F	AGAGATGCGGTAGGAAGACTG	377	
	SERPING1_ex7R	CAAACTGAGATTAATGGATGTA		
7.	SERPING1_ex8F	AACCCAGAGAATTCAGGACAAAAG	631	
	SERPING1_ex8R	AAAAACAAGGCAAAAGCAGAGA		
8.	F12_ex9-10_F	ATCCGCCCGTGGTGCTT	703	c
	F12_ex9-10_R	CCCAATCCCGTGTCCAG		
9.	F12_ex9_F	ACACCAAGGCAAGCTGCTAT	533	d
	F12_ex9_R	GCTGGCCGGAAATCTAGCTC		
10.	ANGPT1_F	GTTGACAACACTGGATTCCCTGTG	494	e
	ANGPT1_R	CGCATAGCATGTCAGGCAGTC		

a – (Farkas et al., 2021); b – (Speletas et al., 2009); c – (Cheng et al., 2016); d – (Duan et al., 2009); e – veidoti *Primer 3* brīvpieejas programā.

Gadījumos, kad pacientiem ar aizdomām par HAE I/II tipu, veicot Sangera sekvencēšanu, netika identificēti patogēni varianti, tika veikta GS, lai izpētītu iespējamās intragēniskās un ekstragēniskās nekodējošās punktveida un strukturālos variantus *SERPING1* gēnā, kuri varētu ietekmēt C1-INH ekspresiju, kā arī analizētas citu ar HAE saistītu gēnu secības.

Pacientiem ar aizdomām par nC1-INH HAE pēc negatīvas ģenētiskās izmeklēšanas rezultātiem, veicot Sangera sekvencēšanu *F12*, *PLG*, *ANGPT1* gēnu rajoniem, tika pārskatītas diagnozes, lai noteiktu alternatīvu simptomu cēloni. Pacientiem, kuriem bija pozitīva atbildes reakcija uz antihistamīnu terapiju ar standarta devu, devas palielināšanu līdz četrkārtai vai omalizumabu, noteikta AE-MC diagnoze un turpmāka ģenētiska izmeklēšana netika veikta. Gadījumos, kad pacientiem ar aizdomām par nC1-INH HAE netika noteikts alternatīvs simptomu cēlonis, tika veikta ES ar SNV un CNV analīzi aprakstītajos nC1-INH HAE (kandidāta) gēnos (*F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* un *HS3ST6*). Ģenētiskās izmeklēšanas metožu sadalījumu pacientu grupās skatīt 2.1. attēlā.



2.1. attēls. Ģenētiskās izmeklēšanas pieeja un metožu sadalījums pacientu grupās

HAE I/II – hereditāras angioedēmas 1. un 2. tips; nC1-INH HAE – hereditāra angioedēma ar normālu C1 inhibitoru; *F12* – koagulācijas faktora XII gēns, *PLG* – plazminogēna gēns; *ANGPT1* – angiopoetīna-1 gēns; *KNG1* – kininogēna-1 gēns; *MYOF* – mioferlīna gēns; *HS3ST6* – heparāna sulfāta–glikozamīna 3-O-sulfotransferāzes 6 gēns; GS – genoma sekvencēšana; ES – eksoma sekvencēšana; * bez alternatīva simptomu cēloņa

Identificētie varianti tika interpretēti, izmantojot starptautiskas datubāzes (*ClinVar*) un bioinformātikas rīkus, un to patogenitāte tika vērtēta saskaņā ar Amerikas Medicīnas ģenētikas un genomikas koledžas (ACMG) standartizētajiem kritērijiem (ClinVar, 2025; Richards et al.,

2015). Šī diagnostikas stratēģija nodrošināja visaptverošu HAE ģenētisko profilu, ļaujot precīzi diferencēt zināmos, kā arī jaunus patogēnus variantus, kas veicina gan diagnostikas precizitāti, gan individuālo terapijas stratēģiju izstrādi.

2.11. Metaboloma analīze

Šajā darbā tika veikta metabolītu paneļa noteikšana asinīs pētāmā (HAE) un kontroles (veselie indivīdi) grupās, lai identificētu potenciālus HAE slimības biomarķierus. Metaboloma pētījumā tika iekļauti 10 pacienti ar C1-INH HAE, 15 pacienti ar idiopātisku angioedēmu un 20 veseli indivīdi. Metaboloma noteikšanas brīdī Latvijā bija 10 zināmi HAE pacienti. Lai pēc iespējas mazinātu iespējamās novirzes, metabolītu svārstības atšķirīgu parauga ievākšanas apstākļu dēļ, visiem pacientiem paraugi ņemti secīgi vienā dienā. Diviem vēlāk diagnosticētiem HAE pacientiem metaboloma noteikšana atsevišķi netika veikta.

Identificēto biomarķieru specifiskums validēts citas ģenēzes angioedēmu grupā (idiopātiskas). Idiopātiskas jeb angioedēmas bez zināma, identificējama iemesla kā kontroles grupa izvēlētas ar nolūku pēc iespējas izslēgt potenciāli metabolomu ietekmējošus faktorus – blakusslimības un to ārstēšanai lietotos medikamentus. Pētījuma ietvaros sākotnēji plānots noteikt faktorus un to kombinācijas, kas saistīti ar HAE smaguma pakāpi un reaģēšanu uz terapiju. Nelielā pacientu skaita dēļ un nevienmērīgā grupu sadalījuma dēļ to nebija mērķtiecīgi veikt. Šāda pētījuma veikšanai nepieciešams lielāks pacientu skaits, sadarbojoties ar citu valstu speciālistiem.

Metabolītu noteikšana veikta asins serumā bezsimptomu periodā, t. i., vismaz 8 dienas pēc angioedēmas epizodes. Asins paraugs ņemts EDTA konservantu saturošā stobriņā (*BD Vacutainer*), punktējot apakšdelma virspusējo vēnu. Stobriņi marķēti ar parauga ņemšanas datumu un pacienta identifikāciju. Plazmas atdalīšanai veikta parauga centrifugēšana ar ātrumu 4000 apgriez./min., +4 C°, 15 minūtes. Iegūtais paraugs pārņemts jaunā, sterilā stobriņā, izvairoties no šūnu kontaminācijas, un 30 minūšu laikā sasaldēts –80 C° uzglabāšanai līdz analīzei. 200 µL asins seruma parauga pievienoti 800 µL metanola, veikta vorteksēšana 10 sekundes, kratīšana 20 minūtes ar ātrumu 450 apgriez./min. un cetrifugēšana 10 minūtes 10 000 g. 100 µL parauga ekstrakta žāvēti, izmantojot centrālās vakuuma tvaicētāju. Iegūtie paraugi rekonstituēti 200 µL metanola, pievienoti 20 µL izotopiski iezīmēta iekšējā standarta maisījuma. Pēc tam paraugi pārnesti uz HPLC (augstas veiktspējas šķidrums hromatogrāfijas) flakoniem un izmantoti LC-MS analīzei.

Metabolītu analīzei izmantota mērķēta kvantitatīva LC-MS metode. No 52 mērķtiecīgi analizētajiem metabolītiem, kas ietver aminoskābes, ar aminoskābēm saistītus metabolītus un acilkarnitīnus, 33 tika detektēti un kvantificēti visos pētījuma paraugos. Šie metabolīti tika

izvēlēti, jo tos rutīnā, izmantojot masas spektrometrijas metodi, nosaka klīniskajās laboratorijās jaundzimušo skrīninga izmeklēšanai.

LC-MS analīze tika veikta, izmantojot *Dionex 3000 HPLC* sistēmu (*Thermo Scientific*), kas savienota ar *Orbitrap Q Exactive* (*Thermo Scientific*) masas spektrometru.

Hromatogrāfiskai atdalīšanai tika izmantota *ACQUITY UPLC BEH Amide*, 1,7 µm, 2,1 × 100 mm analītiskā kolonna (*Waters, ASV*) ar *VanGuard: BEH C18*, 2,1 × 5 mm priekškolonnu (*Waters, ASV*). Kolonnas temperatūra bija 40 °C, parauga injekcijas tilpums – 2 µL. Lai nodrošinātu hromatogrāfisko sadalījumu, tika izmantota gradienta eluēšana, kustīgā fāze A – ūdens ar 0,15 % skudrskābi un 10 mM amonija formiātu – un kustīgā fāze B – 85 % acetontrils ar 0,1 % skudrskābi un 10 mM amonija formiātu. Plūsmas ātrums bija 0,4 mL/min., un kopējais analīzes laiks 17 minūtes. *Orbitrap Q Exactive* masas spektrometrs tika izmantots metabolītu detektēšanai, tas darbojās ar šādiem parametriem: jonizācijas avots – ESI pozitīvais, spriegums 3,5 kV, iztvaicēšanas temperatūra 400 °C, kapilāra temperatūra 350 °C, *aux* gāzes plūsma 12, *sheat* gāzes plūsma 50. MS skenēšanas režīms: *full scan* apgalā no 50 līdz 400 m/z, izšķirtspēja 35 000, AGC mērķi – 1e6, maksimālais IT – 50 ms. Datu apstrādei tika izmantota programmatūra *TraceFinder 4.1* (*Thermo Fischer Scientific, ASV*). Tajā izveidota paraugu apstrādes metode, kurā definēti analizējamo savienojumu aiztures laiki un m/z vērtības. Kvantificēšanai tika izmantota septiņu punktu lineāra kalibrācijas līkne ar iekšējo standartizāciju un 1/x svēršanu. Metabolīti identificēšana veikta pēc A līmeņa atbilstoši pieņemtajām vadlīnijām (Aalsekh et al., 2021).

2.12. Statistiskā analīze

Pētījumā veiktajai statistikas analīzei tika izmantoti *Microsoft Office Excel* datu apstrādei un organizēšanai, kā arī *IBM SPSS Statistics* versija 23, *MetaboAnalyst 5.0* un *GraphPad Prism 9.0* statistikas analīzei. Ņemot vērā retās slimības raksturu un nelielo izlases lielumu, analīzē galvenokārt izmantotas neparametriskas statistikas metodes. Procentuālā datu attēlošana ļāva veikt salīdzinošu analīzi ar citu valstu pētījumiem, nodrošinot iegūto rezultātu salīdzināmību starptautiskā līmenī.

Klīnisko datu analīzē iekļauti visi reģistrētie Latvijas pacienti ar HAE, kuriem diagnoze ir klīniski, bioķīmiski un ģenētiski apstiprināta līdz 2025. gada maijam. Slimības punkta prevalence aprēķināta kā dzīvo pacientu skaits uz 100 000 iedzīvotāju noteiktā laika posmā (2025. gada aprīlis). Aprēķins balstīts uz Latvijas Centrālās statistikas pārvaldes datiem par 1 862 700 iedzīvotāju šajā periodā.

Metabolītu analīzei, kas veikta ar LC-MS metodi, pielietota PCA, lai novērtētu kopējās metabolītu profila atšķirības starp pētījuma grupām. Grupu salīdzināšanai izmantots T-tests un

izmaiņu salīdzinošā analīze. Papildus veikta ROC (lēmumu pieņemšanas līkņu) analīze, lai novērtētu potenciālo diagnostisko vērtību. Visos statistikas testos nozīmīguma līmenis noteikts $p < 0,05$ un datu vizualizācijai izmantoti kastu diagrammu, svītrgrafu un PCA grafiki.

Ņemot vērā izlases lieluma ierobežojumus, analīzē lietotas atbilstošas statistikas korekcijas metodes daudzkārtējiem salīdzinājumiem. Pacientu dzīves kvalitātes, slimības kontroles un aktivitātes novērtēšanai izmantotas validētas AE-QoL, AAS un AECT anketas, kuru rezultāti analizēti, izmantojot aprakstošās statistikas metodes. Katra pacienta dati tika detalizēti analizēti individuāli, lai nodrošinātu vispusīgu slimības gaitas un diagnostikas procesa izpratni.

3. Rezultāti

Pētījumā iegūtie rezultāti iedalāmi trijās sadaļās – klīniskie dati, ģenētiskā atrade un metabolie biomarkēri.

3.1. Hereditāras angioedēmas prevalence Latvijā

Pētījuma gaitā bioķīmiski un ģenētiski HAE diagnoze Latvijā tika apstiprināta 12 pacientiem (astoņas sievietes, četri vīrieši). Saskaņā ar Oficiālās statistikas portāla datiem 2025. gada aprīļa mēnesī Latvijā bija 1 862 700 iedzīvotāju (Centrālā statistikas pārvalde, 2025). HAE prevalence Latvijā ir 0,64 uz 100 000 iedzīvotāju.

3.2. Hereditāras angioedēmas tipi

No 12 HAE pacientiem 10 apstiprināts HAE I tips, vienam pacientam HAE II tips un vienam pacientam nC1-INH HAE tips.

3.3. Demogrāfiskie un klīniskie hereditāras angioedēmas pacientu dati

Mediānais Latvijas HAE pacientu vecums ir 40 gadi (IQR: 36,5–58,9, diapazons 1–65, n = 12).

Mediānais vecums Latvijā, kad HAE pacientiem pirmo reizi parādījušies simptomi, bija 15 gadi (IQR: 6,25–16,75, diapazons 6–43, n = 10). Sievietēm tas bija 15 gadi (IQR: 6–17, diapazons 6–43, n = 8), vīriešiem ar HAE simptomiem tie pirmo reizi parādījušies 6 un 16 gadu vecumā.

Mediānais vecums, kad tika noteikta HAE diagnoze, bija 39 gadi (IQR: 25,5–49,8, diapazons 1–53, n = 12), sievietēm tas bija 45,5 gadi (IQR: 35,25–52, diapazons 19–53, n = 8), vīriešiem ar HAE simptomiem diagnoze tika noteikta attiecīgi 39 un 30 gadu vecumā, bet vīriešiem, kuriem HAE simptomi nav bijuši, bioķīmiska un ģenētiska skrīninga izmeklējuma rezultātā diagnoze atklāta attiecīgi 26 gadu un bērnam viena gada vecumā.

Mediānais laiks kopš slimības pirmajiem simptomiem un diagnozes noteikšanas bija 24 gadi (IQR: 14,75–34,5, diapazons 9–37, n = 10), sievietēm mediāni 28,5 gadi (IQR: 11,5–35,25, diapazons 9–37, n = 8), vīriešiem laiks kopš pirmajiem simptomiem līdz apstiprinātai HAE bija 24 un 23 gadi.

3.4. Ģimenes anamnēze

12 pacienti tika identificēti no astoņām savstarpēji nesaistītām ģimenēm. Astoņiem pacientiem ir pozitīva ģimenes anamnēze un HAE diagnoze radniekiem apstiprināta arī bioķīmiski un ģenētiski.

3.5. Hereditāras angioedēmas klīniskās ainas raksturojums

Kopš pirmajiem HAE simptomiem mediānais uzliesmojumu skaits gadā bija 29 (IQR: 8,5–48, diapazonā 2–60, n = 10), sievietēm mediāni bija 29 uzliesmojumi gadā (IQR: 9,5–48,5, diapazonā 2–60, n = 8), vīriešiem 48 un divi uzliesmojumi gadā. Uzliesmojumu skaits gadā kopš HAE sākuma tika iedalīts četrās kategorijās, lai uzskatāmi atainotu samērā lielo pacientu skaitu ar biežiem slimības uzliesmojumiem: 1–5; 6–11; 12–24; > 24 uzliesmojumi gadā. Diviem no deviņiem pacientiem gada laikā ir vidēji 1–5 slimības uzliesmojumi, trijiem pacientiem 6–11 uzliesmojumi un pieciem pacientiem > 24 uzliesmojumi gada laikā. 12–24 uzliesmojumi gadā netika novēroti nevienam no simptomātiskiem pacientiem.

Pēdējo 12 mēnešu laikā 10 pacientiem bija vismaz viens slimības uzliesmojums, mediānais skaits gadā 29 (IQR: 4–48, diapazonā 2–60, n = 10), sievietēm mediāni 29 uzliesmojumi (IQR: 8–48, diapazonā 2–60, n = 8), vīriešiem attiecīgi 48 un viens uzliesmojums iepriekšējā gadā.

Atkarībā no uzliesmojumu skaita pēdējo 12 mēnešu laikā noteikta HAE intensitāte. Tā iedalīta kā asimptomātiska (bez uzliesmojumiem), viegla (1–3 uzliesmojumi gadā), vidēja (4–11 uzliesmojumi gadā) un smaga (12 un vairāk uzliesmojumu gadā). Viegla slimības intensitāte novērota diviem pacientiem, vidēja – trijiem, bet smaga – pieciem pacientiem.

Pacientiem ar HAE uzliesmojumiem iepriekšējos 12 mēnešos kopumā mediāni bija 50 slimības dienas (IQR: 20–87, diapazonā 6–240, n = 10), sievietēm mediāni 55 slimības dienas (IQR: 40–108, diapazonā 6–240, n = 8), vīriešiem ar HAE simptomiem iepriekšējā gada laikā bija attiecīgi 50 un sešas slimības dienas.

No visiem 12 HAE pacientiem dzīves laikā hospitalizēti tikuši 10 cilvēki. Tie ir visi pacienti, kuriem kaut reizi bijuši HAE simptomi. Mediānais hospitalizāciju skaits dzīves laikā HAE dēļ bijis divas reizes (IQR: 2–8,25, diapazonā 1–20, n = 9), sievietēm 2,5 reizes (IQR: 1,75–11,25, diapazonā 1–20, n = 8). Abi vīrieši dzīves laikā HAE dēļ hospitalizēti katrs divas reizes.

Simptomātiskiem HAE pacientiem (n = 10) apkopota informācija par tūska lokalizāciju. Ādas tūska skārusi visus simptomātiskos HAE pacientus. Tāpat bieži sastopama lūpu tūska – deviņiem pacientiem. Mēles tūska, abdomināla un elpceļu tūska kaut reizi dzīvē bijusi septiņiem HAE pacientiem. Visretāk sastopama bijusi uroģenitālā tūska – trim pacientiem.

Tika izvērtēti arī prodromālie simptomi. No deviņiem pacientiem, kuriem prodromālie simptomi, visbiežāk novērots nogurums, parestēzija/sāpes – astoņiem pacientiem, sāpes vēderā – septiņiem pacientiem. Slikta dūša bijusi trim pacientiem, bet diviem pacientiem dzīves laikā novērota *erythema marginatum*.

3.6. Provocējošie faktori

Astoņiem pacientiem ar HAE simptomiem novēroti provocējošie faktori. Kā biežākais HAE uzliesmojuma provocējošais faktors novērots psihoemocionāls stress – pieciem pacientiem, tam seko trauma – trim pacientiem, ķirurģiskas vai dentālas manipulācijas – diviem pacientiem, menstruācijas – vienam pacientam. Infekcijas slimības kā provocējošo uzliesmojuma faktoru atzīmējis viens pacients.

3.7. Ārstēšana

Pašlaik Latvijā HAE uzliesmojumu kupēšanai pieejams bradikinīna B2 receptoru antagonists (*Icatibant*) un svaigi saldēta plazma.

Bradikinīna B2 receptoru antagonists (*Icatibant*) uzliesmojuma kupēšanai tika lietots 10 pacientiem. Visi pacienti vidējo terapijas efektu ar šo medikamentu vērtējuši kā augstu. Divi pacienti HAE uzliesmojuma kupēšanai saņēmuši svaigi saldētu plazmu. Terapijas efekts vērtēts kā vājš. Dažādu ar HAE uzliesmojumu saistītu sāpju mazināšanai divi pacienti saņēmuši nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus un opioīdus. Šo medikamentu efektivitāte vērtēta kā vāja. Glikokortikoīdi HAE uzliesmojuma kupēšanai lietoti astoņiem pacientiem, bet antihistamīni (t. sk. četrkārša to deva) deviņiem pacientiem. Ārstēšanu ar šiem medikamentiem visi pacienti vērtējuši kā neefektīvu.

Latvijā īstermiņa un ilgtermiņa profilaksei šobrīd pieejama SSP (svaigi saldēta plazma), antifibrinolītiski līdzekļi (traneksāmskābe) un novājināti androgēni (*Danazol*). Divi pacienti īstermiņa profilaksei pirms ķirurģiskas vai dentālas manipulācijas saņēmuši SSP. Abi pacienti profilakses efektu vērtējuši kā vāju. Antifibrinolītiskos līdzekļus kā ilgtermiņa profilakses līdzekli saņēmuši trīs pacienti. Profilakses efekts vērtēts kā vidējs. Tāpat HAE ilgtermiņa profilaksei trīs pacienti saņēmuši novājinātus androgēnus. Šo medikamentu profilaktiskais efekts vērtēts kā vidējs.

3.8. Dzīves kvalitāte

Pēc AE-QoL anketas datiem, lielākais kopējais punktu skaits bija 58,83, bet zemākais – 0. Pētījumā iekļautajiem HAE pacientiem visvairāk skartais domēns bija emocionālie traucējumi – bailes/kauns, uzrādot visaugstāko vidējo rezultātu 46,67 % (diapazonā no 0 līdz 83,33), kas liecina par izteiktu slimības ietekmi uz pacientu emocionālo labsajūtu. Nogurums/garastāvoklis uzrādīja vidējo rezultātu 33,5 %, norādot uz ievērojamu pacientu nogurumu un vitalitātes zudumu. Uztura ierobežojumu domēns uzrādīja vidējo rezultātu 32,5 %, kas arī liecina par būtisku ietekmi uz pacientu dzīves kvalitāti. Funkcionēšana bija vismazāk skartais domēns ar vidējo rezultātu 22,5 %, kas raksturo salīdzinoši mazāku ietekmi uz pacientu spēju veikt ikdienas aktivitātes.

3.9. Angioedēmas kontrole

Izmantojot validēto AECT anketu, veikta slimības kontroles izvērtēšana pēdējo četru nedēļu un pēdējo trīs mēnešu periodos.

Vērtējot kopējo punktu skaitu katrā laika periodā, secināts, ka AECT kontrole Latvijā gan 4 nedēļu, gan 3 mēnešu periodā ir līdzīga, attiecīgi mediāni 10,1 (diapazonā no 4 līdz 16) un 10 (diapazonā no 5 līdz 15). Kopējais punktu skaits 10 vai vairāk liecina par labi kontrolētu slimību.

3.10. Angioedēmas aktivitāte

Izmantojot validēto AAS anketu, veikta angioedēmas aktivitātes izvērtēšana HAE pacientiem pēdējo 28 dienu periodā. Sešiem HAE pacientiem pēdējo četru nedēļu laikā bijuši slimības uzliesmojumi. Nosakot slimības aktivitāti pēc AAS, šiem sešiem pacientiem tā bijusi zema vai vidēja (diapazonā no 10 līdz 70 punktiem).

3.11. Blakusslimības hereditāras angioedēmas pacientiem

Simptomātiskiem HAE pacientiem (n = 10) visbiežāk sastopamā blakusslimību grupa bija psihoemocionālie traucējumi, kuros ģeneralizēta trauksme konstatēta trim pacientiem, vidēja smaguma trauksmes simptomi novēroti diviem pacientiem, bet vieglas trauksmes pazīmes – pieciem pacientiem.

Dermatoloģisko patoloģiju analīzē psoriāze tika diagnosticēta diviem pacientiem.

Respiratoro slimību vidū bronhiālā astma reģistrēta diviem pacientiem. Sistēmisko slimību spektrs ietvēra vielmaiņas un gatrointestinālā trakta slimības, kuras konstatētas vienam pacientam, ietverot hiperholesterinēmiju, gastrītu, taukaino hepatozi un gastroezofageālo atvilti.

Kardiovaskulāro patoloģiju izpausme bija relatīvi reta, ar arteriālo hipertensiju novērotu tikai vienam pacientam.

Neiroloģisko traucējumu klāstā karpālā kanāla sindroms novērots vienam pacientam. Šim pacientam konstatēti arī psihoemocionāli traucējumi.

3.12. Ģenētiskā izmeklēšana

Kopumā ģenētiskā izmeklēšana veikta 38 pacientiem. Visiem pacientiem sākotnēji veikta Sangera sekvencēšana, pārbaudot *SERPING1* gēnu un reģionus *F12*, *ANGPT1* un *PLG* gēnos, kuros līdz šim aprakstīti patogēni varianti saistībā ar HAE. Ja patogēns variants netika identificēts, veikta nākamās paaudzes sekvencēšana: trim pacientiem GS un deviņiem ES.

3.12.1. Ģenētiskā izmeklēšana hereditāras angioedēmas I/II tipa pacientiem

Identificētie patogēnie varianti atspoguļoti 3.1. tabulā.

Sākotnēji veikta standarta ģenētiskā izmeklēšana, izmantojot Sangeru sekvencēšanu *SERPING1* gēnam 12 pacientiem – astoņiem pacientiem ar klīniskām un laboratoriskām aizdomām par HAE I tipu (samazināts gan C1-INH līmenis, gan C1-INH aktivitāte; pacienti Nr. 2; 3; 5; 6; 8; 9; 10 un 11) un četriem pacientiem ar klīniskām un laboratoriskām aizdomām par HAE II tipu (C1-INH normāls vai paaugstināts, bet samazināta C1-INH aktivitāte, pacienti Nr. 1; 13; 14 un 15).

Patogēni varianti *SERPING1* gēnā ar standarta ģenētiskās izmeklēšanas metodi tika identificēti septiņiem no astoņiem pacientiem ar HAE I (pacienti Nr. 2; 3; 5; 6; 8; 9 un 11) un vienam no četriem pacientiem ar HAE II (pacients Nr. 1), apstiprinot diagnozi arī molekulāri. Visiem pacientiem, kuriem HAE diagnoze apstiprināta molekulāri, bija klīniskas HAE izpausmes.

No identificētajiem patogēniem variantiem par diviem ir ziņojumi datubāzē *ClinVar* un tie aprakstīti literatūrā, par vienu aprakstīts literatūrā, četri saskaņā ar pieejamo literatūru identificēti kā jauni, iespējami patogēni varianti. Līdzīgi kā citos ziņojumos, patogēnie varianti galvenokārt lokalizēti 7. un 8. eksonā.

Identificētie patogēnie varianti hereditāras angiodēmas I/II tipa pacientiem

Pacients	HAE tips	Identificētais variants HGVS nomenklatūra, dbSNP	Atklāto indivīdu skaits (skaits kopumā*)	Patogenitāte pēc ACMG	Ziņojumi iepriekš*	Pacienta raksturojums		
						Vecums gados	Dzimums	Uzliesmojumu skaits gadā
1.	II	NM_000062.2 (<i>SERPING1</i>):c.1396C>T p.(Arg466Cys), rs28940870	1	Patogēns	ClinVar ID:3947 Apraksts literatūrā (Szabó et al., 2022)	63	Sieviete	2
2.	I	NM_000062.2 (<i>SERPING1</i>):c.550G>A p.(Gly184Arg), rs281875170	1	Patogēns	ClinVar ID:79144 Apraksts literatūrā (Hashimura et al., 2021)	53	Sieviete	48
3.	I	NM_000062.2 (<i>SERPING1</i>):c.1195C>T p.(Pro399Ser)	1 (2)	Patogēns	Apraksts literatūrā (Grombinkova et al., 2023)	55	Sieviete	50
4.						28	Vīrietis	–
5.	I	NM_000062.2 (<i>SERPING1</i>):c.1312del, p.(Val438PhefsTer12)	1 (3)	Iespējams patogēns	Jauns variants	34	Sieviete	8
6.						62	Sieviete	10
7.						1	Vīrietis	–
8.	I	NM_000062.2 (<i>SERPING1</i>):c.1249+4A>G, p.?	1 (2)	Iespējams patogēns	Jauns variants	35	Sieviete	60
9.						58	Sieviete	48
10.	I	[GRCh38] chr11:g.57600729_57603011del	1	Patogēns	Jauns variants	32	Vīrietis	2
11.	I	NM_000062.2 (<i>SERPING1</i>):c.1136T>C, p.(Phe379Ser)	1	Iespējams patogēns	Jauns variants	40	Vīrietis	48

HAE – hereditāra angiodēma; HGVS – cilvēka genoma variāciju asociācijas nomenklatūra; ACMG – Amerikas Medicīniskās ģenētikas koledža; * gadījumos, kad ģimenē tika atklāts vairāk nekā viens indivīds ar šo variantu.

Trim HAE I/II pacientiem, kuriem ar Sangera sekvencēšanu netika atklāti patogēni varianti zināmos gēnos, tika veikta GS, lai atklātu retas nekodējošus un strukturālus variantus (pacienti Nr. 10; 13 un 14). Šiem trim pacientiem tika veikta GS, sākotnēji koncentrējoties uz kodējošiem SNV (viena nukleotīda variantiem) un CNV (kopiju skaita variantiem) *SERPING1* gēnā, pēc tam analizējot citus strukturālus variantus un nekodējošos SNV tikai zināmos ar HAE saistītos gēnos. Vienam HAE I tipa pacientam ar *SERPING1* gēna 7. eksona delēciju ģenētiski diagnoze tika apstiprināta tikai ar GS, ko lietoto algoritmu dēļ neizdevās atklāt ar Sangera sekvencēšanu (pacients Nr. 10). 7. eksona delēcija vēlāk tika apstiprināta, veicot MLPA analīzi *SERPING1* gēnam.

Diviem pacientiem (divās ģimenēs) ar HAE I/II pat pēc strukturālo variantu un nekodējošu gēnu daļu analīzes netika konstatēti patogēni gēnu varianti (pacienti Nr. 13 un 14). Tas lika šos pacientus novērot, vērtējot dinamiskā gan klīnisko ainu, gan analīžu rezultātus – specifiskus HAE un atbilstošus citām angioedēmu izraisošām slimībām un stāvokļiem. Pēc diviem gadiem vienam no šiem pacientiem (pacients Nr. 13) seruma olbaltuma elektroforēzē tika konstatēta paraproteīnu klātbūtne. Iepriekš veiktajos seruma olbaltuma elektroforēzes izmeklējumos paraproteīni netika konstatēti. Izmaiņas asins analīzēs norāda uz alternatīvu simptomu etioloģiju, tādēļ mainīta diagnoze – iegūta angioedēma. Pacientam tika noteiktas arī C1q antivielas, kas bija samazinātas, apstiprinot iegūtas angioedēmas diagnozi.

Pacientam Nr. 14 ar aizdomām par HAE II C1 aktivitātes funkcija atkārtotos izmeklējumos normalizējās (C1-INH aktivitāte iepriekš bija samazināta), tādēļ bija nepieciešams pārskatīt diagnozi. Pacientam pašlaik klīniski apstiprināta diagnoze – angioedēma bez zināma iemesla.

GS var ne tikai atrisināt iepriekš neatrisinātus gadījumus, bet arī negatīvas atrades gadījumā liek pārskatīt diagnozi, meklējot alternatīvu iemeslu pacienta simptomiem.

Pacientam Nr. 15 ar aizdomām par HAE II diagnozi, kuram ar standarta ģenētiskās izmeklēšanas metodi neizdevās identificēt patogēnu variantu, plašāka ģenētiska izmeklēšana netika veikta. Šim pacientam vēlāk tika atklāta HIV (cilvēka imūndeficīta vīrusa) diagnoze, kas šobrīd uzskatāms par vienu no iemesliem mēreni samazinātai C1-INH aktivitātei. Tā kā HIV kā iemesls nav ietverts angioedēmu klasifikatorā un pacientam nav C1-INH deficīta, diagnoze tiek definēta kā angioedēma bez precīzi zināma iemesla. Turklāt pacients pašlaik lieto kombinētu antihipertensīvo terapiju, kuras sastāvā esošie AKEI var būt kā recidivējošas tūskas iemesls vai tās provocējošais faktors.

3.12.2. Ģenētiskā izmeklēšana pacientiem ar nC1-INH HAE

Ģenētiskai izmeklēšanai pētījumā iekļauti arī 24 pacienti, kuriem ir aizdomas par nC1-INH HAE diagnozi, t. i., pacienti ar recidivējošu tūsku, kas nepadodas terapijai ar antihistamīniem un glikokortikoīdiem, abdominālu tūsku un/vai pozitīvu ģimenes anamnēzi. Visiem pacientiem sākotnēji veikta Sangera sekvencēšana *F12*, *ANGPT1*, *PLG* gēnu reģioniem, kuros aprakstīti patogēni varianti (pacienti Nr. 12; 16–38), un astoņiem pacientiem (pacienti Nr. 31–38) arī ES, koncentrējoties uz kodējošo SNV un CNV analīzi aprakstītajos nC1-INH HAE (kandidāta) gēnos (*F12*, *PLG*, *ANGPT1*, *KNG1*, *MYOF* un *HS3ST6* gēnos). Pacientiem, kuriem noteikts alternatīvs simptomu cēlonis AE-MC, turpmāka ģenētiskā izmeklēšana netika veikta (pacienti Nr. 16–30). Vienam pacientam (pacients Nr. 12) ar Sangera sekvencēšanu atklāts patogēns variants *PLG* gēnā, apstiprinot nC1-INH HAE diagnozi. Tika identificēts variants NM_000301.5(PLG):c.988A>G p.(Lys330Glu), kas ir reģistrēts datubāzē *ClinVar* (RCV001507288.7) un aprakstīts iepriekš (Bork, Wulff et al., 2020). Variants tika identificēts sievietei, kurai ir 40 gadi un konstatēti līdz 10 uzliesmojumiem gadā. Pārējiem pacientiem pēc standarta un paplašinātas ģenētiskās izmeklēšanas interesējošajos gēnos netika atklāti (ticami) patogēni vai reti neskaidras nozīmes varianti. Pēc šīm ģenētiskajām analīzēm visiem pacientiem tika veikts visaptverošs slimības klīnisko izpausmju atkārtots novērtējums, kā rezultātā tika pārskatīta viņu diagnoze, uzmanību pievēršot arī recidivējošām angioedēmām ģimenes anamnēzē. Angioedēmas iemesla pārvērtēšanas gaitā pēc negatīvā ģenētiskās izmeklēšanas rezultāta pacientiem tika diagnosticēta iegūta angioedēma (AAE-C1INH), tuklo šūnu mediēta angioedēma (AE-MC), medikamentu inducēta angioedēma (AE-DI) vai angioedēma bez zināma iemesla (AE-UNK). Precīzāks pacientu diagnožu pārskats pēc negatīvas ģenētiskās izmeklēšanas rezultātiem atspoguļots 3.2. tabulā.

3.2. tabula

Diagnožu pārskats pacientiem ar negatīvu ģenētiskās izmeklēšanas rezultātu

Pacients	Sākotnējā diagnoze	Ģenētiskā izmeklēšana			Galējā diagnoze
		Sangera sekvencēšana	GS	ES	
13.	HAE II	negatīvs	negatīvs	–	AAE-C1INH
14.	HAE II	negatīvs	negatīvs	–	AE-UNK
15.	HAE II	negatīvs	negatīvs	–	AE-ACEI/AE-UNK
16.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
17.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
18.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
19.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
20.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
21.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
22.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
23.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
24.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC

Pacients	Sākotnējā diagnoze	Ģenētiskā izmeklēšana			Galējā diagnoze
		Sangera sekvencēšana	GS	ES	
25.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
26.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
27.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
28.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
29.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
30.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	–	AE-MC
31.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
32.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
33.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
34.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
35.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
36.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
37.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK
38.	nC1-INH HAE	negatīvs	–	negatīvs	AE-UNK

HAE II – hereditāras angioedēmas 2. tips; nC1-INH HAE – hereditāra angioedēma ar neizmainītu C1 inhibitoru; AAE-C1INH – iegūta angioedēma; AE-UNK – angioedēma bez zināma iemesla; AE-MC – tuklo šūnu mediēta angioedēma; AE-ACEI – angiotenzīna konvertējoša enzīma inhibitoru izraisīta angioedēma; GS – genoma sekvencēšana; ES – eksoma sekvencēšana.

3.12.3. Ģenētiskā izmeklēšana hereditāras angioedēmas pacientu radniekiem

Identificējot patogēnu ģenētisko variantu, tas tika pārbaudīts arī citiem ģimenes locekļiem ar slimības simptomiem. Bet īpaši jāuzsver kaskādes ģenētiskā testēšana arī ģimenes locekļiem bez līdz šim novērotiem klīniskajiem simptomiem.

Ģenētiski izmeklēti tika arī divi HAE pacientu pirmās pakāpes radnieki, lai izprastu slimības pārmantošanas mehānismus, spriestu par slimības gaitu atkarībā no atklātā patogēna varianta, identificētu iespējamus riska faktorus, kas īpaši svarīgi pacientiem pieņemt informētus lēmumus par ģimenes plānošanu un pēc iespējas savlaicīgu potenciālu ārstēšanu diagnozes apstiprināšanas gadījumā. Abi radnieki sākotnēji tika pārbaudīti kā veseli ģimenes locekļi. Atkārtoti noteikti laboratoriskie izmeklējumi norādīja uz pazeminātu C1-INH līmeni un aktivitāti. Ģenētiskā analīze atklāja patogēnu variantu *SERPING1* gēnā (pacienti Nr. 4 un 7), molekulāri apstiprinot līdz šim asimptomātisku HAE I diagnozi. Viens no radniekiem (pacients Nr. 7) ir bērns, kas ne tikai atkārtoti uzsver bioķīmiskas skrīninga izmeklēšanas, bet arī kaskādes ģenētiskās testēšanas nozīmi, pēc iespējas savlaicīgi atklājot HAE diagnozi.

3.12.4. Patogēno variantu saistība ar slimības gaitu

Tā kā tika analizēta un aprakstīta skaitliski neliela HAE pacientu grupa, netika novērotas atšķirības starp klīniskajiem simptomiem, tūsku lokalizāciju, slimības smaguma pakāpi, uzliesmojumu intensitāti, tūsku reaģēšanu uz terapiju, prodromāliem simptomiem, provocējošiem faktoriem un starp ģenētisko atradi.

3.13. Metaboloma analīzes rezultāti

Pētījumā tika veikta mērķēta kvantitatīva metabolītu analīze, izmantojot LC-MS metodi.

No 52 mērķtiecīgi analizētiem metabolītiem 33 metabolīti, ieskaitot aminoskābes, acilkarnitīnus un biogēnos amīnus, tika noteikti un kvantificēti visos paraugos. Būtiskas atšķirības starp analizējamām grupām (HAE pacienti, pacienti ar idiopātisku angioedēmu jeb angioedēmu bez zināma iemesla un veseli indivīdi) netika konstatētas, norādot, ka katras grupas kopējie metabolītu profili bija līdzīgi.

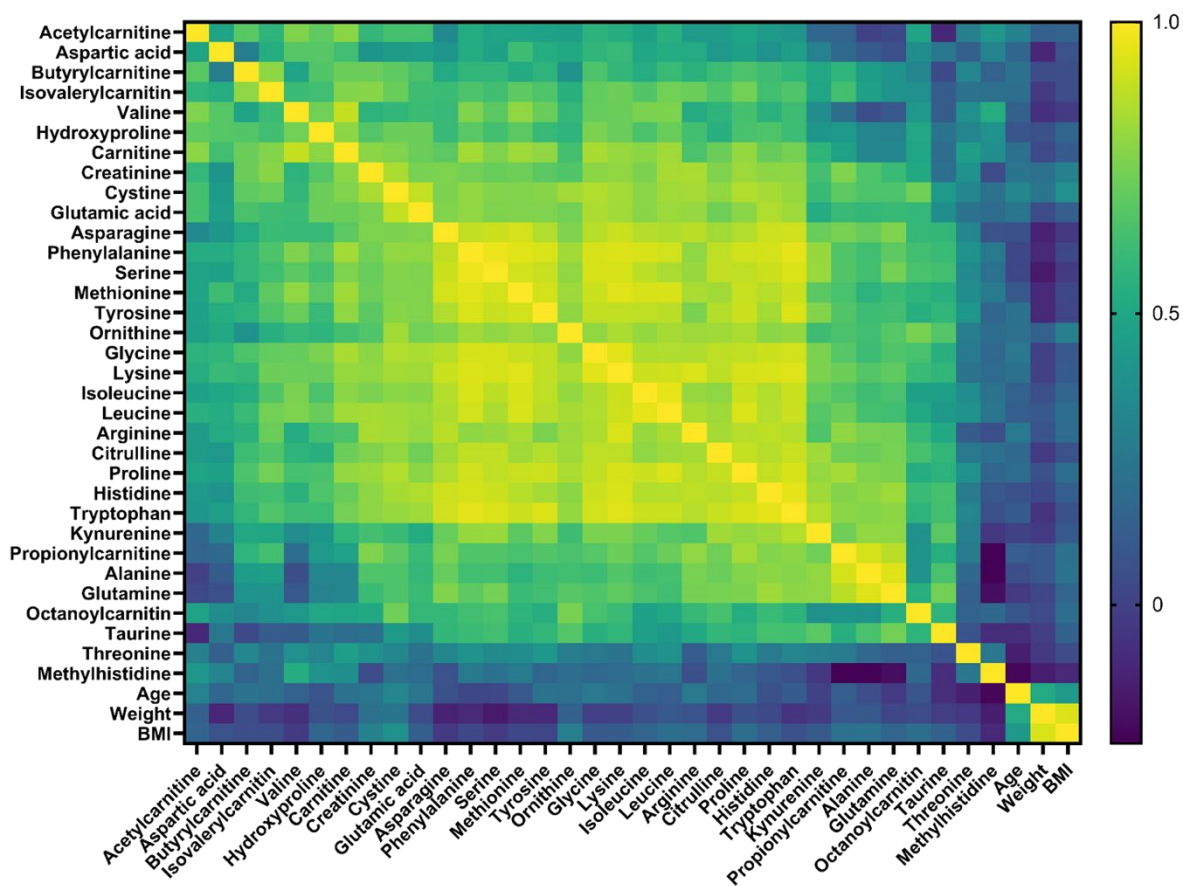
Analizējot metaboloma pētījumā iekļauto indivīdu fenotipiskās pazīmes (dzimums, vecums, KMI) un angioedēmas gaitas īpatnības (tūsku lokalizāciju un uzliesmojumu intensitāti), netika konstatētas būtiskas korelācijas starp noteikto metabolītu līmeņiem un fenotipiskajām pazīmēm vai slimības gaitu. Fenotipisko pazīmju analīzē izmantotos datus skatīt 3.3. tabulā. Korelāciju karti skatīt 3.1. attēlā.

3.3. tabula

Metaboloma pētījumā iekļauto indivīdu raksturojums

	HAE	Idiopātiska AE	Veseli indivīdi
n	10	15	20
Sievietes	9	14	20
Vīrieši	1	1	0
Mediānais vecums g (IQR)	55 (35–62)	49 (34–56)	47 (23–67)
Mediānais KMI kg/cm^2 (IQR)	26 (26–32)	26 (24–29)	26 (18–36)
Ādas tūska	10	15	0
Abdominālā tūska	8	0	0
Elpceļu tūska	8	0	0
Tūskas epizožu skaits gadā (IQR)	7 (2–39)	9 (2–13)	0

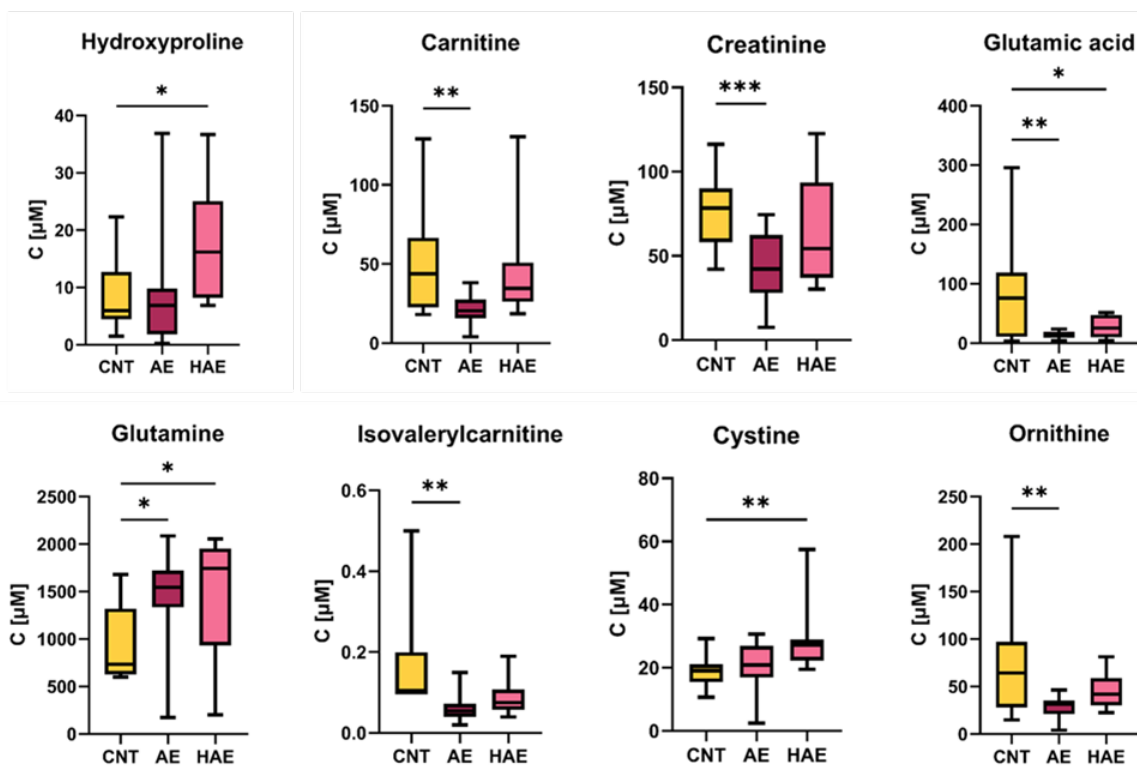
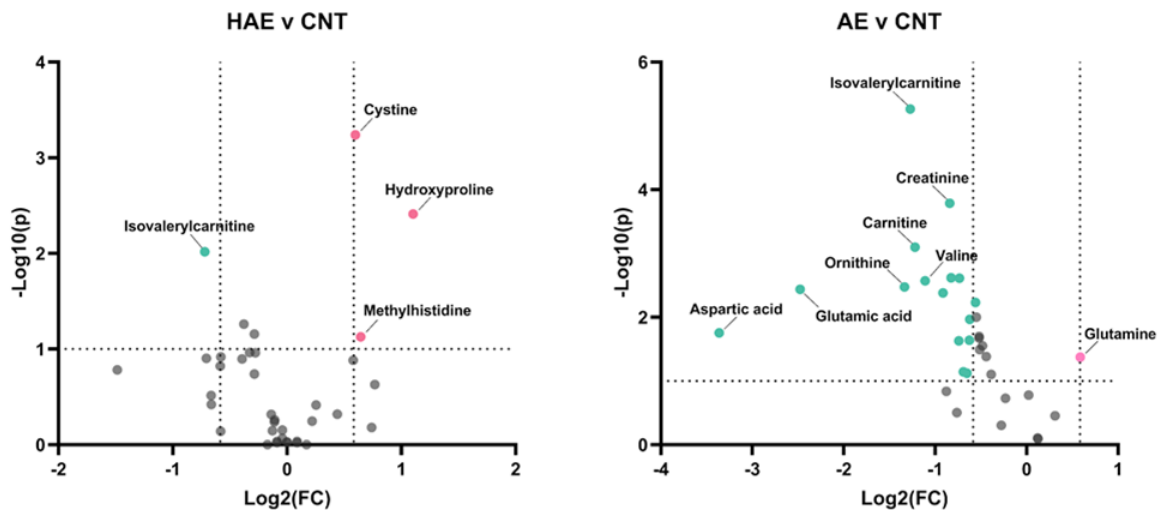
Datiem norādīts mediānais skaits un IQR. HAE – hereditāra angioedēma; AE – angioedēma; KMI – ķermeņa masas indekss; IQR – starpkvartīļu indekss



3.1. attēls. Metabolītu un fenotipisko īpašību korelāciju karte

33 noteikto metabolītu un fenotipisko īpašību (vecums, svars, BMI – ķermeņa masas indekss) savstarpējā korelācija visiem metaboloma pētījumā iekļautajiem indivīdiem, ieskaitot kontroles grupas dalībniekus. Analīzē netika konstatētas statistiski nozīmīgas korelācijas

Izvērtējot atsevišķu metabolītu koncentrācijas dažādās pētījuma grupās, tika konstatētas statistiski nozīmīgas atšķirības starp HAE un idiopātiskas angioedēmas pacientiem, kā arī veselo indivīdu kontroles grupu. Būtiskākās atšķirības tika novērotas cistīna, izovalerilkarnitīna un hidroksiprolīna līmeņos. Pētījumā konstatēts statistiski nozīmīgs cistīna līmeņa samazinājums ($p < 0,01$) HAE pacientu grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu, kas liecina par šī metabolīta nozīmi HAE patoģenēzē. Tāpat konstatēts statistiski nozīmīgs izovalerilkarnitīna (C5) līmeņa samazinājums ($p < 0,01$) HAE pacientu grupā salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu, kas apstiprina C5 potenciālo nozīmi kā HAE biomarķieri. Analizējot HAE pacientu asins plazmas paraugus, konstatēts statistiski nozīmīgs hidroksiprolīna līmeņa paaugstinājums ($p < 0,05$) salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu. Pētījumā konstatēts būtiski paaugstināts asparagīnskābes līmenis ($p < 0,01$) HAE pacientiem salīdzinājumā ar idiopātiskās angioedēmas pacientiem, kas norāda uz tās potenciālu kā diferenciāldiagnostisku biomarķieri. Metabolītu līmeņu atšķirības starp grupām skatīt 3.2. attēlā.

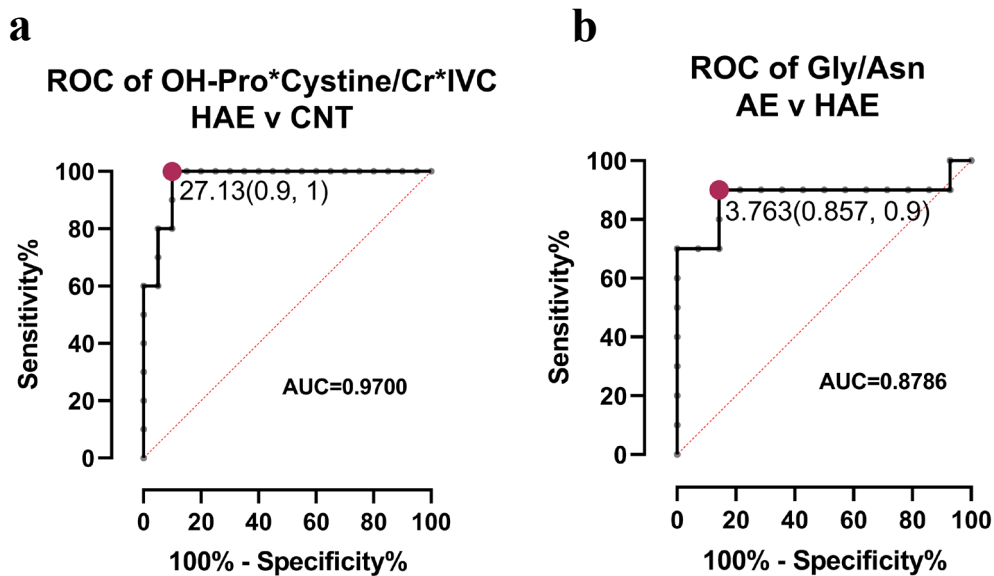


3.2. attēls. Metabolītu (hidroksiprolīna, karnitīna, kreatinīna, glutamīnskābes, glutamīna, izovalerilkarnitīna, cistīna, ornitīna) līmeņu atšķirības dažādās pētījuma grupās

CNT – kontroles grupa; AE – idiopātiska angioedēma; HAE – hereditāra angioedēma

Lai objektīvi novērtētu atsevišķu metabolītu diagnostisko vērtību, tika veikta ROC līkņu analīze. Statistiskā analīze atklāja, ka metabolītu kombināciju izmantošana nodrošina ievērojami augstāku diagnostisko precizitāti ($p < 0,01$) salīdzinājumā ar atsevišķu biomarkieru noteikšanu. No 11 pētītajiem metabolītiem, kuru AUC (laukums zem līknes) vērtības pārsniedza 0,7, īpaši izceļamas divas specifiskas metabolītu kombinācijas. Pirmajā nozīmīgajā kombinācijā (hidroksiprolīns \times cistīns) / (kreatinīns \times izovalerilkarnitīns) ar robežvērtību $> 27,13$ uzrādīja augstu diagnostisko precizitāti ar 100 % jutību un 90 % specifiskumu.

Otrajā nozīmīgajā kombinācijā glicīna un asparagīna attiecībai (Gly/Asn) > 3,763 tika konstatēta 90 % jutība un 85,7 % specifiskums HAE diferencēšanai no idiopātiskās angioedēmas. Jāatzīmē, ka konstatētās metabolītu līmeņu atšķirības nav saistītas ar pacientu vecumu. ROC analīzi ar metabolītu kombinācijām skatīt 3.3. attēlā.



3.3. attēls. **Biomarkieru ROC analīze, nosakot metabolītu savstarpējās kombinācijas**

CNT – kontroles grupa; AE – idiopātiska angioedēma; HAE – hereditāra angioedēma;

OH-Pro*Cystine/Cr*IVC – hidroksiprolīns × cistīns/kreatinīns × izovalerilkarnitīns;

Gly/Asn – glicīns/asparagīns; ROC – lēmumu pieņemšanas līkne;

AUC – laukums zem līknes

4. Diskusija

Promocijas darbs veltīts HAE klīniskās daudzveidības izpētei, ģenētisko iemeslu izpētei un potenciāli jaunu metabolo biomarkieru identificēšanai.

4.1. Hereditāras angioedēmas prevalence un klīniskā daudzveidība

Pēc nacionālā pētījuma datiem, Latvijā ir diagnosticēti 12 HAE pacienti, kas ar iedzīvotāju skaitu 1 862 700 veido prevalenci 0,64 gadījumi uz 100 000 iedzīvotāju. Salīdzinot ar vidējo izplatību pasaulē, kas ir 1 no 50 000 iedzīvotāju jeb 2,0 gadījumi uz 100 000, Latvijā būtu sagaidāmi aptuveni 37 pacienti ar HAE diagnozi. Šī atšķirība liecina par to, ka faktiskā prevalence Latvijā ir zemāka, nekā norādīts literatūrā vai salīdzinājumā ar citiem Eiropas valstu pētījumiem (1,54/100 000 Zviedrijā; 1,1–1,3/100 000 Spānijā; 1,41/100 000 Dānijā; 1,54/100 000 Itālijā; 3,3/100 000 Austrijā; 1,6/100 000 Vācijā; 2,4/100 000 Slovākijā; 1,9/100 000 Apvienotajā Karalistē; 1,5/100 000 Somijā) (Bygum, 2009; H. J. Longhurst et al., 2015; Nordenfelt et al., 2016; Roche et al., 2005; Schöffl et al., 2019; Zanichelli et al., 2015). Amerikas Savienotajās Valstīs ziņotā HAE prevalence ir aptuveni 1,29/100 000 iedzīvotāju (Fisch et al., 2025; Richards et al., 2015). Attīstības valstīs HAE prevalence var būt zemāka, taču dati bieži vien ir nepilnīgi vai neprecīzi. Piemēram, Āfrikas un Āzijas valstīs HAE prevalence ir zemāka par 1/100 000 iedzīvotāju (Chularojanamontri et al., 2023; Fisch et al., 2025; Hashimura et al., 2021; Honda et al., 2024; Mak et al., 2024; R. Sharma et al., 2025; Wentzel et al., 2019). Zemāka HAE prevalence Latvijā salīdzinājumā ar citām attīstītajām valstīm drīzāk skaidrojama nevis ar potenciālajiem vides faktoriem, dzīvesveidu, specifiskiem ģenētikas faktoriem vai stipri ierobežotu pieejamību specializētai medicīniskai aprūpei, bet gan ar nepietiekamu slimības atpazīstamību un diagnostikas trūkumiem. Līdz 2021. gadam Latvijā bija ierobežotas HAE diagnostikas iespējas. C1-INH līmeņa un aktivitātes noteikšana bija iespējama tikai ārpus valsts, asins paraugu saldējot un sūtot analizēšanai uz Beļģiju. Tas diagnostiku ierobežoja, paildināja un sadārdzināja. Parauga analizēšanai citā valstī ir vairāki trūkumi. Pirmkārt, C1-INH līmeņa un aktivitātes noteikšanai svarīga precīza asins parauga noņemšana un sagatavošana, ievērojot precīzas uzglabāšanas un transportēšanas norādes. Vislabāk paraugu uzglabāt sasaldētu -80 C° temperatūrā. Ne visās laboratorijās un medicīnas iestādēs ir šādas iespējas. Tāpat parauga transportēšana -80 C° temperatūrā rada sarežģījumus. Nosakot C1-INH līmeni un aktivitāti, saldēšana un transportēšana var ietekmēt parauga stabilitāti, īpaši, ja rodas temperatūras svārstības vai aizkavēšanās transportēšanas laikā. Tas var radīt neprecīzus, visbiežāk viltus negatīvus analīžu rezultātus. Viltus negatīvi analīžu rezultāti savukārt rada maldus HAE diagnozes precīzai noteikšanai, to pacientam ar atbilstošiem simptomiem nepamatoti izslēdzot no diferenciāldiagnožu saraksta. Tāpat parauga

sūtīšana uz citu valsti sausajā ledū var aizņemt ievērojamu laiku, kas aizkavē diagnostikas procesu un atbilstošas terapijas uzsākšanu. Saldēšana un transportēšana uz citu valsti izmeklējumu krietni sadārdzina, iekļaujot izmaksas par īpašu uzglabāšanai un transportēšanai nepieciešamu iepakojumu, kurjera pakalpojumiem, muitas procedūrām. Šīs izmaksas var būt ievērojamas, īpaši, ja testi jāveic bieži (individuāli katram pacientam). Izmaksas, kuras jāsedz pašam pacientam, var radīt vēlmi analīzi neveikt, tādējādi radot iemeslu nediagnosticētai slimībai. Turklāt HAE diagnozes apstiprināšanai tests jāatkārto vismaz divas reizes, dubultojot analīžu izmaksas (Bocquet et al., 2025; Christiansen & Zuraw, 2023; Manning, 2020; Schöffl et al., 2021). Paraugu transportēšana uz citu laboratoriju var apgrūtināt kvalitātes kontroles procedūru ievērošanu. Dažādās laboratorijās var būt atšķirīgi testi, reaģenti, aprīkojums un standarti, kas var ietekmēt rezultātu salīdzināmību un uzticamību. Pētījuma laikā kopš 2021. gada C1-INH līmeni un aktivitāti iespējams noteikt Latvijā – Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Apvienotajā laboratorijā, tādējādi uzlabojot izmeklējuma precizitāti un samazinot viltus negatīvu rezultātu iespējamību. Tas ierobežo pacientus no reģionālām pilsētām veikt C1-INH līmeņa un aktivitātes noteikšanu laboratorijā uz vietas, tāpēc kā alternatīva joprojām pastāv iespēja asins paraugu nodot kādā no E. Gulbja laboratorijas filiālēm un analizēšanai sasaldētu paraugu sūtīt uz Beļģiju vai Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcu, paturot prātā iespējamās nepilnības, šos imunoloģiskos rādītājus nosakot citā laboratorijā, īpaši, ja paraugs sasaldēts un transportēts kā ierasts -20 C° temperatūrā.

Tāpat pētījuma laikā Latvijā RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā uzsākta ģenētiskā izmeklēšana – Sangera sekvencēšana zināmos HAE gēnos, kas kopumā uzlabojis HAE diagnostiku valsts mērogā. Ģenētiskā izmeklēšana ne tikai palīdz apstiprināt HAE diagnozi, bet pacientiem ar nC1-INH HAE tas ir vienīgais slimību diagnosticējošais veids.

Pētījuma laikā secināts, ka no zināmajiem Latvijas HAE pacientiem astoņas ir sievietes, bet četri ir vīrieši. Tāpat tika secināts, ka sievietēm ir biežāki slimības uzliesmojumi un vairāk slimības dienu gadā, kas sakrīt arī ar citu pētījumu datiem (Aygören-Pürsün et al., 2018; Kyrle & Eichinger, 2024; Nordenfelt et al., 2016). HAE pacientu dzimumu proporcionālās atšķirības varētu skaidrot ar vairākiem faktoriem un to kombinācijām. Sieviešu hormonālie faktori, īpaši estrogēna līmenis, var pastiprināt HAE simptomus. Estrogēna līmeņa pieaugums, kas rodas menstruālā cikla laikā, grūtniecības laikā vai estrogēnu saturošas perorālās kontracepcijas lietošanas dēļ, var izraisīt biežākus un smagākus HAE uzliesmojumus nekā vīriešiem. Tāpat zināms, ka estrogēns var ietekmēt gēnu ekspresiju un funkciju, kas saistīta ar C1-INH līmeni un aktivitāti, tādējādi radot lielāku simptomu smagumu un biežumu sievietēm (Bouillet & Gompel, 2013). Sievietes salīdzinājumā ar vīriešiem biežāk apmeklē ārstu un meklē medicīnisko palīdzību, kas savukārt palielina iespēju diagnosticēt HAE. Vīrieši pēc

medicīniskās palīdzības vērsas kūrāk, tādējādi radot nepietiekamu diagnostiku. Lai gan HAE ir ģenētiska slimība un tiek mantota neatkarīgi no dzimuma, patogēno gēnu variantu izpausmes un fenotips var atšķirties starp dzimumiem, radot sievietēm biežākas un smagākas HAE izpausmes, kas veicina augstāku diagnosticēšanas biežumu. Jāņem vērā nelielais kopējo pacientu skaits, kas ierobežo precīzu HAE izpausmju biežuma un smaguma izvērtēšanu abiem dzimumiem. Lai iegūtu lielāku izpratni par sieviešu īpatsvaru HAE pacientēm, būtu jāveic papildu pētījumi.

No visiem pacientiem HAE I tips diagnosticēts desmit pacientiem, kas atbilst 83,3 % no C1-INH HAE. HAE II tips diagnosticēts vienam pacientam, kas atbilst 16,7 % no C1-INH HAE, kas lielā mērā sakrīt ar literatūras datiem (attiecīgi 85 % pret 15 %) (Aygören-Pürsün et al., 2018; Cicardi et al., 2014; Lumry & Settipane, 2020; Proper et al., 2020). Nākas atkārtoti uzsvērt, ka nelielā pacientu skaita dēļ (kas ir visu reto slimību problēma) ir grūti spriest par precīzu procentuālo sadalījumu, tomēr dati izteikti procentos, lai tos būtu iespējams salīdzināt ar literatūras datiem. Viens pacienta gadījums ar nC1-INH HAE jeb 10 % no visiem HAE pacientiem sastopamības ziņā atbilst literatūras datiem (attiecīgi 5–10 % no visiem HAE gadījumiem) (Christiansen et al., 2025; Magerl et al., 2025; Muna et al., 2024).

Lai gan HAE ir autosomāli dominanta slimība, aptuveni 20–25 % novērojami *de novo* gadījumi (Battle-Masó et al., 2025). Pētījumā tika identificēti pacienti no astoņām savstarpēji nesaistītām ģimenēm, kopumā no viena līdz trim indivīdiem katrā ģimenē. Pozitīvai ģimenes anamnēzei ir būtiska nozīme HAE diagnostikā. Lielākajai daļai pacientu tika veikta HAE skrīninga izmeklēšana pirmās pakāpes radniekiem, nosakot C4 līmeni, C1-INH līmeni un aktivitāti. Diviem radniekiem veikta arī kaskādes ģenētiskā testēšana. Pateicoties skrīninga izmeklēšanai, HAE tika atklāta HAE pacientes dēlam, kuram HAE simptomi dzīves laikā līdz viņa 28 gadu vecumam nav bijuši. Tāpat tika atklāta HAE bērnam ļoti agrīnā vecumā. HAE skrīninga izmeklēšana ir ārkārtīgi nozīmīga, samazinot neatliekamu, dzīvībai bīstamu uzliesmojumu risku. HAE skrīnings ir būtisks ne tikai simptomātiskiem indivīdiem, bet arī asimptomātiskiem HAE pacientu pirmās pakāpes radniekiem, jo savlaicīga slimības atklāšana ļauj nepieciešamības gadījumā uzsākt profilaktisko terapiju un pacientam nodrošināties ar vajadzīgo informāciju un medikamentiem uzliesmojuma gadījumā. Bioķīmiskam skrīningam HAE pacientu radniekiem tiek izmantotas tās pašas diagnostiskās metodes, kādas tiek lietotas, lai diagnosticētu un apstiprinātu slimību, t. i., C1-INH līmenis ir kvantitatīvs tests, ar ko mēra C1 inhibitoru olbaltumvielu līmeni asinīs. Pazemināts tā līmenis norāda uz C1-INH deficītu, attiecīgi uz HAE I tipu. C1-INH funkcionālais tests nosaka C1-INH funkcionalitāti jeb aktivitāti. Samazināta C1-INH aktivitāte norāda uz disfunkcionālu C1-INH, attiecīgi uz HAE I vai II tipu. Komplementa C4 līmeņa noteikšana: parasti HAE pacientiem C4 līmenis ir

samazināts, kas korelē ar samazinātu C1-INH un/vai tā aktivitāti (Grumach et al., n. d., 2025; Manning, 2020; Rozevska et al., 2024). HAE radnieku izmeklēšanai izmanto arī ģenētisko izmeklēšanu zināmos HAE gēnos – kaskādes ģenētisko testēšanu (Bocquet et al., 2025; Lyons et al., 2023). Ģenētiskā izmeklēšana spēj ne tikai apstiprināt patogēnus variantus *SERPING1* gēnā, bet arī identificēt patogēnus ģenētiskos variantus nC1-INH HAE gadījumā (Bork, Machnig et al., 2020; Dias de Castro et al., 2024). Tādā gadījumā ģenētiskā izmeklēšana ir vienīgais diagnozes noteikšanas veids. Zīdaiņiem līdz 1 gada vecumam C1-INH līmeņa un tā aktivitātes noteikšana nav jēgpilna, jo mērījumu rezultāti būs neprecīzi. C1-INH līmenis un aktivitāte var būt mainīgi, nestabili un neprecīzi pirmajā dzīves gadā. To līmeņi var mainīties dažādos attīstības posmos, padarot rezultātus neprecīzus un grūti interpretējamus. Zīdaiņu imūnsistēma un komplementa sistēmas komponenti vēl attīstās, tādēļ šie testi nesniedz ticamus rezultātus. Pirmajā dzīves gadā ģenētiska izmeklēšana ir ieteicamāka, lai identificētu ar HAE saistītus patogēnus variantus, tādējādi agrīni nosakot precīzu diagnozi un nepieciešamības gadījumā uzsākot atbilstošu terapiju. Agrīna diagnozes noteikšana zīdaiņiem ir svarīga, lai novērstu dzīvībai bīstamas situācijas un uzlabotu bērna dzīves kvalitāti. Pozitīvas HAE diagnozes gadījumā vecāki jāizglīto par uzliesmojumu pazīmēm un ārstēšanas iespējām. Mātes komplementa C4 līmenim, C1-INH līmenim un aktivitātei nav tiešas ietekmes uz zīdaiņa C4 vai C1-INH līmeni un aktivitāti. Zīdaiņim šie parametri tiek noteikti neatkarīgi no mātes un tie ir viņa paša ģenētisko un bioloģisko faktoru rezultāts. Ja zīdaiņim ir simptomi, kas atbilst HAE (piemēram, neizskaidrojamas tūskas epizodes, neizskaidrojamas kolikas), ieteicama ģenētiskā izmeklēšana neatkarīgi no ģimenes anamnēzes (Bocquet et al., 2025; Maurer et al., 2022; Pagnier et al., 2024).

Latvijā diemžēl ir zema HAE skrīninga aktivitāte pacientiem ar neskaidrām angioedēmām. Īpaši zema tā bijusi līdz 2021. gadam, jādodomā, C1-INH līmeņa un aktivitātes ierobežotās noteikšanas dēļ. Lai uzlabotu skrīninga aktivitāti, ieteicamas izglītības kampaņas, informējot veselības aprūpes speciālistus un sabiedrību par HAE pazīmēm, simptomiem un diagnostikas metodēm. Vēlams uzlabot piekļuvi C1-INH līmeņa un aktivitātes noteikšanai pacientiem no reģionālām pilsētām, uzlabot piekļuvi ģenētiskai izmeklēšanai, īpaši ģimenēm ar HAE anamnēzi. Tāpat Latvijā un citviet pasaulē HAE skrīninga izmeklēšanu uzlabotu jaunu, lētāku, precīzāku un viegli ikdienas klīniskajā praksē lietojamu laboratoro biomarķieru ieviešana. Skrīningu iespējams uzlabot arī, izveidojot un ieviešot viegli saprotamus standartizētus vienotus skrīninga un diagnostikas protokolus, algoritmus, tajos uzsverot galvenās pazīmes un simptomus, kas rada aizdomas par HAE, un ieviest rutīnas skrīninga testus HAE pacientu pirmās pakāpes radniekiem, kā rekomendēts vadlīnijās. Šie pasākumi var palīdzēt agrīni identificēt un efektīvāk pārvaldīt HAE Latvijā. Zemās skrīninga aktivitātes dēļ

iespējams, ka daļa HAE pacientu nav identificēti, īpaši asimptomātiski pacienti vai pacienti ar viegliem un retiem slimības uzliesmojumiem.

Mediānais vecums pirmajiem HAE simptomiem Latvijā ir 15 gadi. Vienam no pacientiem pirmais HAE uzliesmojums bijis 43 gadu vecumā ar 10 uzliesmojumiem gadā, t. sk. elpceļu tūsku un hospitalizāciju 15 reizes dzīves laikā. Salīdzinoši Itālijā pirmie HAE simptomi izpaužas vidēji 9,5 gadu vecumā, Vācijā un Austrijā – 12, Spānijā – 14,5, Francijā – 15 gadu vecumā (Caballero et al., 2017). Lai gan HAE ir iedzimta slimība un biežāk pirmie simptomi izpaužas jau bērnībā vai pusaudža gados, ir daļa pacientu, kuriem pirmie uzliesmojumi vērojami vēlākā dzīves posmā. Un slimības novēlotais sākums nebūt neliecina par to, ka slimība būs viegla un uzliesmojumi reti. Tas uzsver to, ka šī diagnoze nav izslēdzama arī pacientiem, kuriem pirmās tās izpausmes bijušas krietni vēlāk, nevis bērnībā. Tāpat tas uzsver skrīninga izmeklējumu nozīmīgumu HAE pacientu radniekiem. Pat pacientiem bez tipiskajiem HAE simptomiem patogēns variants gēnā var eksistēt un, iedarbojoties individuālam provocējošam faktoram vai palaidējmehānismam, attīstīties pirmie slimības uzliesmojumi. Skrīninga izmeklēšana un slimības atklāšana ir svarīga, lai laikus atklātu riska faktorus un uzsāktu atbilstošu terapiju, ja tāda nepieciešama.

Mediānais vecums pirmajiem HAE simptomiem (15 gadi, $n = 10$) un mediānais vecums HAE diagnozes noteikšanas brīdī (39 gadi, $n = 12$) analizēts arī ar mērķi noteikt laiku, ko simptomātiski HAE pacienti pavadījuši bez precīzas diagnozes. Mediānais diagnozes noteikšanas laiks Latvijā bija 24 gadi ($n = 10$). Andrea Zanicelli (*Andrea Zanichelli*) u. c., apkopojot 11 valstu HAE datus (Austrija, Brazīlija, Čehija, Dānija, Francija, Vācija, Grieķija, Izraēla, Itālija, Spānija un Apvienotā Karaliste), secinājuši, ka mediānais HAE diagnozes noteikšanas laiks kopš pirmajiem simptomiem bijis 2,6 gadi (no 0,13 līdz 17,3 gadiem) (Zanichelli et al., 2013). Amerikas Savienotajās Valstīs laiks no pirmajiem simptomiem līdz diagnozes noteikšanai vidēji ir 8–10 gadi (Wilkerson & Moellman, 2022; Zanichelli et al., 2018). Vecums, kad noteikta HAE, un laiks kopš pirmajiem simptomiem un diagnozes precizēšanu Latvijā norāda uz būtiski novēlotu diagnozes noteikšanu. Iemesli novēlotai HAE diagnozei Latvijā var būt pieminētais slimības retums, kā rezultātā speciālisti var būt nepietiekami informēti par tās simptomiem un diagnostikas metodēm. Tāpat HAE nespecifiskie simptomi, piemēram, tūska, sāpes vēderā, elpošanas grūtības, var līdzināties un imitēt citas biežāk sastopamas slimības, piemēram, alerģiskas reakcijas, apendicītu, kuņģa-zarnu trakta traucējumus. HAE simptomu variabilitāte gan uzliesmojumu biežumā, gan smaguma pakāpē, gan lokalizācijā apgrūtina diagnozes atpazīšanu un noteikšanu. Turklāt simptomi mēdz parādīties lēni vai neregulāri, kas var veicināt neprecīzas diagnozes noteikšanu un novēlotu ārstēšanas uzsākšanu. Lai gan HAE ir iedzimta slimība un pozitīva ģimenes anamnēze var

veicināt HAE diagnozes noteikšanu, ikdienas klīniskā prakse pierāda, ka ne visi pacienti ir informēti par ģimenes anamnēzi, īpaši, ja simptomi iepriekšējā paaudzē bijuši vieglāki un netika pareizi diagnosticēti. Salīdzinoši vēlāis diagnozes noteikšanas vecums un ilgais laiks, ko HAE pacienti Latvijā pavada bez precīzas diagnozes, būtiski ietekmē pacientu dzīves kvalitāti un kopējo veselības stāvokli. Pacienti ilgstoši dzīvo ar nepareizi diagnosticētu vai nediagnosticētu slimību, tādēļ nesaņemot atbilstoši terapiju, kas krietni pasliktina šo pacientu dzīves kvalitāti, radot apdraudējumu viņu dzīvībai. Tas sakrīt ar informāciju, kas publicēta pētījumā, kurā apkopoti 65 manuskriptu dati, iekļaujot 10 310 HAE pacientus no visas pasaules (Guan et al., 2024). Ņemot vērā ievērojamo laika sprīdi attiecībā uz aizkavēto diagnozes noteikšanu, atkārtoti jāuzsver arī iepriekš minētā skrīninga izmeklēšanas nozīme. Tāpat jāuzsver nepieciešamība pēc plašākas izglītošanas un apmācības programmas, kas veicinātu agrīnu HAE atpazīšanu un diagnozes apstiprināšanu. Lai veicinātu HAE atpazīšanu Latvijā, pētījuma laikā vairākkārt par HAE, tās klīniku, diagnostiku un terapijas iespējām publicēti raksti vietēja mēroga medicīnas žurnālos, izveidota mājaslapa, publicēti raksti plašsaziņas līdzekļos informatīva raksta veidā, intervijas veidā ar speciālistiem, intervijas veidā ar HAE pacientiem. Tāpat audio un video versijās intervijas ar HAE speciālistiem un pacientiem publicētas mājaslapā un atskaņotas nacionālajās radiostacijās. Novēlota diagnostika var radīt papildu slodzi uz veselības aprūpes sistēmu kopumā, jo pacientiem var būt nepieciešami biežāki medicīnas izmeklējumi, atkārtotas dažādu speciālistu konsultācijas, hospitalizācijas un neatbilstoša ārstēšana, kas citkārt varētu būt novērsta ar savlaicīgu precīzu diagnozi. Lai gan HAE ir reta slimība, tās atpazīšana ir ārkārtīgi nozīmīga. Lai vēl vairāk uzlabotu HAE atpazīstamību, par HAE būtu vairāk jāinformē ne tikai topošie alergologi un imunologi, bet arī jebkurš topošais mediķis, informāciju par slimību iekļaujot izglītības programmās. Tāpat informācija atkārtoti būtu jāaktualizē dažādu specialitāšu ārstu (īpaši uzņemšanas nodaļu ārstu, neatliekamās medicīniskās palīdzības ārstu, ģimenes ārstu, pediatru, ginekologu, dermatologu, zobārstu, ķirurgu) un citu mediķu, t. sk. medmāsu, feldšeru un rezidentu, sabiedrībā. Lai gan pētījumi liecina, ka novēlota HAE diagnoze ir ne tikai Latvijas, bet globāla problēma, diagnozes noteikšanas laiks var atšķirties. Šīs atšķirības var būt saistītas ar dažādiem faktoriem, piemēram, veselības aprūpes sistēmas kvalitāti, ārstu informētības līmeni par HAE, pieejamību diagnostikas resursiem un sabiedrības izglītību par HAE simptomiem, tādējādi veicinot vēršanos pie attiecīga speciālista, ja simptomi atbilst HAE.

Slimības smaguma pakāpe un aktivitāte HAE gadījumā ir dažādi jēdzieni. Slimības smaguma pakāpe ir atkarīga no tā, cik lielā mērā slimība kopumā ietekmējusi pacienta vispārējo veselības stāvokli. Tajā iekļautas sekas, ko slimība ir radījusi pacientam kopš tās sākuma, pašreizējais slimības slogs, ilgtermiņa riski un prognozes, tostarp pacienta bailes no iespējamām

sekām un komplikācijām. HAE smaguma pakāpes mērīšanai nav pieņemtu un validētu rīku, ko viegli izmantot ikdienas klīniskajā praksē. Tādēļ smaguma pakāpes mērīšanai izmanto vairākas pieejas, piemēram, atkarībā no uzliesmojumu biežuma, simptomu smaguma un ilguma, no tūskas lokalizācijas (elpeļu, abdomināla, ādas) un no slimības ietekmes uz pacienta vispārējo stāvokli un dzīves kvalitāti. Slimības smaguma pakāpe ilgtermiņā parasti ir stabilāka nekā slimības aktivitāte, tomēr to ir grūtāk objektivizēt un precīzi izmērīt. Mūsu pētījumā HAE smaguma pakāpes noteikšana tika balstīta uz mediāno uzliesmojumu skaitu gadā kopš pirmajiem simptomiem. Izvērtēta arī tūska lokalizācija, dzīves kvalitāte, tomēr šie rādītāji netika attiecināti uz slimības smagumu. Turpretim slimības aktivitāte ir simptomu biežuma, smaguma pakāpes, fiziskā un psihoemocionālā diskomforta summa noteiktā laika periodā (attiecīgi, nedēļā vai mēnesī), ko pacients novērtējis subjektīvi. Tā bieži ir mainīga, mainoties provocējošo faktoru ietekmei un terapijas efektam. Slimības aktivitāti iespējams precīzi noteikt kvantitatīvi, izmantojot standartizētu aktivitātes skalu AAS, kas izmantota arī mūsu pētījumā. HAE smaguma pakāpes un aktivitātes noteikšanai galvenokārt ir klīniska nozīme. Smaguma pakāpes novērtējums palīdz noteikt ārstēšanas stratēģiju un ilgtermiņa efektivitāti, savukārt aktivitātes novērtējums palīdz izsekot ārstēšanas efektivitātei un pielāgot terapiju īstermiņā. Slimības intensitāte jeb būtībā uzliesmojumu biežums (angl. *frequency*) mūsu pētījumā vērtēta kā mediānais uzliesmojumu skaits pēdējo 12 mēnešu laikā (Chularojanamontri et al., 2023; Demir et al., 2024; Mak et al., 2024).

Vērtējot uzliesmojumu biežumu gadā kopš pirmajiem HAE simptomiem, tādējādi nosakot slimības smaguma pakāpi, secināms, ka Latvijā HAE izpausmes pacientiem ir ļoti dažādas, tomēr pacientu ar > 24 uzliesmojumiem gadā ir vairāk nekā pacientu ar 1–5 uzliesmojumiem gadā. Kohortā ar 242 HAE pacientiem no Francijas, Lielbritānijas, Spānijas, Kanādas, Austrālijas, Šveices, Vācijas un Austrijas secināts, ka 31,8 % pieredz > 24 uzliesmojumus gadā (Mendivil et al., 2021). Jāuzsver, ka pacienti vidējo uzliesmojumu skaitu gadā kopš pirmajiem simptomiem spēj novērtēt tikai aptuveni, jo gadu no gada uzliesmojumu biežums var būt mainīgs ārējo un iekšējo faktoru ietekmē. Iespējams, pacienti ar lielāku uzliesmojumu skaitu gadā saņēmuši mazāk efektīvu ārstēšanu un viņu slimība bijusi grūtāk kontrolējama ar pieejamām ārstēšanas metodēm. Šī situācija norāda uz nepieciešamību pēc individuāli pielāgotas terapijas stratēģijas, lai efektīvāk pārvaldītu slimību dažādiem pacientiem. Pacientiem ar biežiem slimības uzliesmojumiem būtu piemērota ilgtermiņa profilaktiska terapija. Latvijā diemžēl nav pieejams plazmas derivētais C1-INH, kas vadlīnijās rekomendēts kā pirmās līnijas ilgtermiņa profilakses līdzeklis. Latvijā ilgtermiņa profilaksei pieejami vienīgi novājināti androgēni (danazols) un antifibrinolītiski līdzekļi (traneksāmskābe), kas var tikt izmantoti kā alternatīva (Maurer et al., 2022). Slimības ģenētisko faktoru izpēte un

biomarķieri slimības smaguma pakāpes un rakstura izvērtēšanā ļautu labāk izprast slimības patoģenēzi un līdz ar to precīzāk pielāgot terapiju individuāli katram pacientam. Liels uzliesmojumu skaits gadā bieži apgrūtina ikdienas aktivitātes, liekot pacientiem pārtraukt vai atlikt plānoto, radot kavējumus darbā vai mācībās, būtiski ietekmē pacientu dzīves kvalitāti, radot fizisku un emocionālu diskomfortu.

Vērtējot uzliesmojumu skaitu gadā pēdējo 12 mēnešu laikā, HAE iedalīta kā viegla, vidēja un smaga. Viegla – ja pacientam bijuši 1–3 uzliesmojumi pēdējo 12 mēnešu laikā; vidēja – 4–11 uzliesmojumi; smaga – 12 un vairāk uzliesmojumu pēdējo 12 mēnešu laikā. Slimība apzīmēta kā asimptomātiska, ja pēdējo 12 mēnešu laikā uzliesmojumi nav bijuši. Lielākajai daļai Latvijas pacientu HAE intensitāte pēc uzliesmojumu skaita ir vidēja un smaga, attiecīgi trim un pieciem no 10 pacientiem. Tas norāda uz to, ka HAE ir nozīmīga problēma Latvijas pacientiem, uz nepietiekamu terapijas efektivitāti, nepietiekamu piekļuvi pie jaunākajām un efektīvākajām ārstēšanas un profilakses metodēm. Vācijas pētījumā secināts, ka smaga HAE bijusi aptuveni 20 % pacientu, Japānā – 27,1 %, pārējā daļa pacientu pieredz retus uzliesmojumus, attiecīgi vairumam slimības gaita ir viegla vai vidēji smaga (Magerl et al., 2023; Yamamoto et al., 2023).

HAE pacientiem pēdējo 12 mēnešu laikā mediāni bijušas 50 slimības dienas, kas liecina par augstu slimības aktivitāti un ievērojamu slimības smagumu. Lielu slimības dienu skaitu var radīt bieži uzliesmojumi vai smaga slimības gaita, kas līdz ar katru uzliesmojumu rada ilgāku atlabšanas laiku. Vācijas HAE pacienti gadā pavada aptuveni 8–28 dienas ar slimības simptomiem (Magerl et al., 2023). Liels slimības dienu skaits gadā Latvijas pacientiem liecina par nepietiekamu pašreizējās ārstēšanas efektivitāti. Tas var būt saistīts ar nepietiekamu profilaktisko terapiju vai neefektīvu uzliesmojumu kupēšanu. Saskaņā ar sniegtajām *WAO/EAACI* 2021. gada vadlīnijām katra uzliesmojuma kupēšana jāuzsāk pēc iespējas ātrāk, tādējādi samazinot kopējo uzliesmojuma ilgumu un smagumu (Maurer et al., 2022). Līdz 2021. gadam Latvijas valsts kompensējamo zāļu sarakstā akūtu HAE uzliesmojumu kupēšanai nebija iekļauts subkutāni injicējams medikaments (*Icatibant*). Akūtu uzliesmojumu gadījumā bija pieejams intravenozi injicējamais rekombinantais C1 – esterāzes inhibitors (*Ruconest*) pēc individuālas kompensācijas principiem vai kā alternatīva svagi saldēta plazma. Ierobežojumi individuāli kompensējamiem medikamentiem ir noteikti saskaņā ar Nacionālā veselības dienesta regulējumu. *Ruconest* pēc alergologu un/vai imunologu konsīlija lēmuma tika kompensēts atbilstoši individuālai zāļu kompensācijas prasībai. Saskaņā ar individuālās kompensācijas principu Latvijā ir noteikts daudzums vai vienību skaits zāļu un maksimālā summa, ko pacientam var kompensēt gada laikā, tādējādi pacientiem ar biežiem slimības uzliesmojumiem ierobežojot piekļuvi atbilstošai terapijai katra uzliesmojuma gadījumā, kas

palielina kopējo slimības dienu skaitu. Turklāt intravenozi lietojams medikaments salīdzinājumā ar subkutāni lietojamu medikamentu prasa medicīnas personāla iesaisti un atbilstošu aprīkojumu venozas injekcijas veikšanai, ierobežojot pēc iespējas savlaicīgu medikamenta ievadi.

Visi 10 simptomātiskie HAE pacienti dzīves laikā tikuši hospitalizēti. Kaut arī mediānais hospitalizāciju skaits ir neliels, diapazons svārstās no vienas līdz pat 20 reizēm. HAE variabilitātes dēļ laika gaitā izvērtēts tieši kopējais hospitalizāciju skaits dzīves laikā, nevis vidējais to skaits gadā. Salīdzinoši Brazīlijas pētījumā, kurā piedalījās 799 HAE pacientu, secināts, ka 50,6 % pacientu dzīves laikā vismaz vienu reizi bija nepieciešama ar HAE saistīta hospitalizācija, no kuriem 69 % bija 1–2 hospitalizācijas, 16 % – 3–6 un 15 % – 7 vai vairāk hospitalizāciju (Ritter et al., 2024). Hospitalizāciju skaits dzīves laikā HAE pacientiem var atšķirties atkarībā no slimības smaguma, pieejamās ārstēšanas un individuālās slimības kontroles. Liels hospitalizāciju skaits var liecināt par biežiem un smagiem slimības uzliesmojumiem, nepietiekamu ambulatoru slimības kontroli un profilaksi, ierobežotu piekļuvi efektīviem ārstēšanas un profilakses līdzekļiem. Biežas un atkārtotas hospitalizācijas rada ietekmi ne tikai uz pacientu un viņa dzīves kvalitāti, bet arī uz veselības sistēmas ekonomiku kopumā, kas sakrīt ar Entonija Dž. Kastaldo (*Antony J. Castaldo*) u. c. veiktā pētījuma secinājumiem (Castaldo et al., 2021). Lai mazinātu hospitalizāciju skaitu, nepieciešams uzlabot slimības kontroli ambulatori, uzlabot pieeju efektīvām ārstēšanas un profilakses iespējām.

Ādas, lūpu un mēles tūska HAE pacientus Latvijā skārusi visbiežāk. Lielākajai daļai pacientu bijusi arī abdomināla un elpceļu tūska. Visretāk pacienti sūdzējušies par uroģenitālu tūsku. Analizējot tūska lokalizāciju, tā sakrīt arī ar citu pētījumu un literatūras datiem (Alonso et al., 2020; Azmy et al., 2020; Nordenfelt et al., 2016).

Astoņiem pacientiem pirms tūskas attīstības konstatēti prodromālie simptomi. Visbiežāk novērots nogurums, parestēzija/sāpes, sāpes vēderā un slikta dūša, retāk *erythema marginatum*. Pēc citvalstu pētījumu datiem, prodromālos simptomus pieredzējuši no 68 līdz 82,5 % HAE pacientu un, tāpat kā mūsu pētījumā, visbiežāk jutuši nogurumu, fiziskās sajūtas pietūkumā vietā, abdominālos simptomus un tipiskos izsitumus *erythema marginatum* (Leibovich-Nassi & Reshef, 2021; Magerl et al., 2014; Nordenfelt et al., 2016; Reshef et al., 2013).

Tika izvērtēts HAE uzliesmojumu terapijas efekts, lai demonstrētu specifisko zāļu ievērojami augstāko efektivitāti salīdzinājumā ar alternatīvajiem līdzekļiem. Savukārt profilakses efektivitāte bija zema, jo nav pieejami vadlīnijās rekomendētie specifiskie profilaktiskie medikamenti un jāpaļaujas uz alternatīviem terapeitiskiem līdzekļiem ar ierobežotu iedarbību (Maurer et al., 2022). Salīdzināt iegūtos datus ar citu valstu pētījumiem ir

apgrūtināši, jo katrā valstī pieejamo medikamentu klāsts ir atšķirīgs. Uzliesmojumu un profilaktiskās terapijas efektivitāte individuāli katram pacientam tiek vērtēta, uzraudzīta un pēc nepieciešamības koriģēta arī ilgtermiņā, tomēr pētījumā tā netika iekļauta.

Apkopojot AE-QoL anketas rezultātus, tie parāda, ka tādi emocionālie traucējumi kā bailes par slimības uzliesmojumiem, savu veselību un kauns iziet sabiedrībā uzliesmojuma laikā ir galvenais dzīves kvalitātes aspekts, ko ietekmē angioedēma šajā pētījumā. Salīdzinājumā ar citiem domēniem bailes/kauns bija visizteiktāk skartais domēns, kam cieši sekoja nogurums / garastāvoklis un uzturs. Funkcionēšana salīdzinoši tika skarta vismazāk. HAE būtiski ietekmē pacientu dzīves kvalitāti, un pētījumi dažādās valstīs sniedz ieskatu par to, kuri domēni tiek skarti visvairāk. Piemēram, daudzvalstu pētījumā, kurā bija iesaistītas tādas valstis kā Austrālija, Austrija, Kanāda, Francija, Vācija, Spānija, Šveice, Lielbritānija, vislielākā ietekme uz HAE pacientiem bija baiļu/kauna un noguruma/garastāvokļa domēnos. Bailes/kauns uzrādīja vidējo rezultātu 54,68 %, nogurums/garastāvoklis 46,24 %, funkcionēšana – 42,46 %. Savukārt vismazāk skartais domēns bija uzturs ar rezultātu 36,16 % (Kulthanan et al., 2019; Mendivil et al., 2021; Vanya et al., 2023). Šie atklājumi saskan ar citiem starptautiskiem pētījumiem, kuros bieži tiek ziņots par augstu trauksmes, baiļu un sociālās mijiedarbības traucējumu līmeni pacientiem ar HAE. Šādas ietekmes bieži tiek uzskatītas par nozīmīgākām nekā fiziskās labsajūtas ierobežojumi, uzsverot slimības ievērojamo emocionālo un sociālo slogu (Kulthanan et al., 2019; Vanya et al., 2023). Līdzīgi dati no pētījuma Eiropā atklāja, ka emocionālie traucējumi bija starp visvairāk skartajiem (Mendivil et al., 2021; Vanya et al., 2023). Tas uzsver nepieciešamību pēc mērķtiecīgām darbībām, lai risinātu šīs konkrētās ietekmes jomas HAE pacientiem, informētu HAE pacientus par starptautiskām atbalsta organizācijām, kas palīdz HAE pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanā visā pasaulē, nodrošinot nepieciešamo atbalstu un resursus.

HAE International (HAEi) ir nevalstiska organizācija, kas izveidota HAE pacientu dzīves kvalitātes uzlabošanai. HAEi sastāvā ir vairāk nekā 100 dalībvalstis (t. sk. Latvija kopš 2020. gada), un tā darbojas kā atbalsta kopiena, veicinot izpratni par HAE, tās diagnostiku un ārstēšanu, sadarbojoties un daloties informācijā starp nacionālajām HAE organizācijām un medicīnas speciālistiem. HAEi nodarbojas ar globālu konferenču, semināru un virtuālu pasākumu organizēšanu HAE pacientiem, viņu radniekiem, atbalsta personām un HAE speciālistiem, ne tikai nodrošinot izglītojošu informāciju, bet arī sniedzot nozīmīgu emocionālu un psiholoģisku atbalstu (HAE International, 2025). Uzskatām, ka HAEi informatīvie materiāli un organizētie pasākumi ir palīdzējuši aktualizēt HAE diagnozi Latvijā, kas kopumā uzlabo slimības simptomu atpazīšanu un savlaicīgu diagnozes noteikšanu.

Izvērtējot AECT kontroles testu rezultātus, jāsecina, ka HAE kontrole kopumā Latvijā ir laba. Par to liecina vidējais AECT punktu skaits. Tomēr, izvērtējot atsevišķi katru HAE pacientu, daļai slimības kontrole ir slikta un tā nopietni ietekmē šo pacientu dzīves kvalitāti. Tāpēc AECT testa lietderība vairāk vērtējama kā pozitīva individuālai slimības gaitas un tās kontroles izvērtēšanai laika gaitā, nevis kopējās slimības kontroles atainošanai valstī. Diemžēl konkrēti vidēji AECT rezultāti, kas ļautu veikt tiešu salīdzinājumu starp Latviju un citām valstīm, šobrīd nav plaši pieejami zinātniskajā literatūrā. Lai iegūtu šādu salīdzinājumu, būtu nepieciešams veikt specifiskus pētījumus ar līdzīgiem kritērijiem un metodoloģiju dažādās valstīs. Pašlaik pieejamā literatūra sniedz datus par AECT validēšanu un testa lietderību ikdienas klīniskajā praksē. Piemēram, pētījumi Vācijā apstiprinājuši AECT lietderību pacientu slimības kontroles novērtēšanai (Fijen et al., 2023; Weller et al., 2020). Tāpat Turcijā un Taizemē veiktajos pētījumos validētas AECT anketas un pozitīvi novērtēts šo anketu lietderīgums ne tikai HAE, bet arī citu veidu angioedēmu gadījumā (Demir et al., 2024; Mendivil et al., 2021).

Izvērtējot AAS 28 rezultātus, jāsecina, ka angioedēmas aktivitāte HAE pacientiem Latvijā bijusi vidēja vai zema. AAS 28 rezultāti dažādās valstīs var atšķirties atkarībā no pētāmajām grupām, ģeogrāfiskajiem faktoriem un pieejamās ārstēšanas, pētījuma dizaina un metodēm. Diemžēl specifiski šo anketu rezultāti, kas būtu salīdzināti starp dažādām valstīm, nav plaši pieejami zinātniskajā literatūrā. Tomēr zināms, ka šo metodi izmanto gan vairākos pētījumos, gan ikdienas klīniskajā praksē visā pasaulē, t. sk. Latvijā. Šī skala ļauj standartizētā veidā novērtēt angioedēmas aktivitāti. Vācijā un citās Eiropas valstīs veiktie pētījumi apstiprinājuši, ka AAS ir uzticams rīks slimības aktivitātes novērtēšanai un tas korelē ar pacientu dzīves kvalitāti un ārstēšanas nepieciešamību. Piemēram, Vācijā veikts pētījums parādīja, ka pacientiem ar zemu AAS 28 rezultātu slimības aktivitāte bija efektīvi kontrolēta, salīdzinot ar tiem, kuriem bija liels punktu skaits un kuriem bija nepieciešama efektīvāka terapija (Schmaier et al., 2017). ASV un Kanādā veikti pētījumi arī atbalsta AAS izmantošanu angioedēmu novērtēšanai. Šajos reģionos pacienti ar vidēju un lielu punktu skaitu biežāk sūdzējās par dzīves kvalitātes traucējumiem un sarežģījumiem terapijas laikā, kas liecina par nepieciešamību uzlabot ārstēšanas taktiku. Turcijā veikts pētījums, kurā izmantota AAS anketa, parādīja, ka slimības aktivitāte bija augstāka pacientiem ar nepiemērotu vai novēlotu ārstēšanu, kas izraisīja sliktāku dzīves kvalitāti. Šis pētījums uzsvēra agrīnas un precīzas diagnozes nozīmi (Mendivil et al., 2021). Būtu jāveic plašāka šo anketu rezultātu analīze un savstarpējo korelāciju pētīšana, lai varētu spriest par situāciju Latvijā.

AE-QoL, AECT un AAS anketu validēšana un iekļaušana pētījumā sākotnēji bijusi ar mērķi objektivizēt HAE smagumu, kontroli un aktivitāti, lai izvērtētu metabolītu atšķirības

dažādās pacientu kategorijās. Nelielā kopējā pētāmo pacientu skaita un to nevienmērīgā sadalījuma grupās dēļ tas netika analizēts. Tomēr šo anketu analīze HAE klīniskās izpētes sadaļā iekļauta ar mērķi demonstrēt, cik dažādos veidos iespējams spriest par HAE slimības smaguma pakāpi, kas atkarīga ne tikai no uzliesmojumu biežuma, bet arī tūsku lokalizācijas, ilguma un ietekmes uz pacienta dzīves kvalitāti ne tikai fiziskā, bet arī emocionālā aspektā. HAE ir mainīga slimība ar iespējami biežiem un smagiem uzliesmojumiem un dažāda ilguma remisijas posmiem. Tāpat anketu kā standartizēta angioedēmu uzraudzības rīka ieviešana Latvijā uzskatāma par pozitīvu iegudījumu dažādu speciālistu, tostarp alergologu, imunologu, dermatologu, ikdienas klīniskajā praksē, kā arī pētniecībā.

Pētījumā iegūtie rezultāti liecina, ka simptomātiskajiem HAE pacientiem raksturīgs ievērojams blakusslimību slogs, kas atspoguļo šīs slimības sistēmisko ietekmi uz organismu. Pētījumā izvēlētais blakusslimību spektrs (kardiovaskulārās, psihoemocionālās, dermatoloģiskās, respiratorās un sistēmiskās patoloģijas) pamatots ar vairākiem būtiskiem aspektiem, kas atspoguļo gan pašas HAE patoģenētiskās īpašības, gan arī aktuālos zinātniskos atklājumus par HAE saistītajām blakusslimībām. Pētījumā konstatētā augstā psihoemocionālo traucējumu sastopamība – ģeneralizēta trauksme trim pacientiem, vidēja trauksme diviem pacientiem un viegla trauksme pieciem pacientiem – skaidri parāda, ka HAE radītie hroniskie simptomi un neparedzamās tūskas epizodes būtiski ietekmē pacientu psihisko labsajūtu. Šie dati atbilst starptautiskajos pētījumos konstatētajām tendencēm, kas uzsver nepieciešamību pēc regulāras psihiskās veselības uzraudzības. Dermatoloģisko patoloģiju, it īpaši psoriāzes, sastopamība diviem pacientiem varētu norādīt uz kopīgiem imūnpatoloģiskiem mehānismiem. Līdzīgi bronhiālās astmas gadījumi diviem pacientiem liek apsvērt iespējamo saistību starp HAE un elpceļu hiperreaktivitāti. Vielmaiņas un gremošanas traucējumi, kas konstatēti vienam pacientam, kā arī retāk novērotās kardiovaskulārās un neiroloģiskās patoloģijas (katra vienam pacientam) varētu būt saistītas gan ar pašu HAE, gan ar tās ārstēšanai izmantotajām medikamentozajām terapijām. Šie rezultāti kopumā uzsver, ka HAE nav tikai recidivējošas angioedēmas, bet gan sistēmisks stāvoklis, kas prasa vispusīgu blakusslimību monitorēšanu un individuālu ārstēšanas pieeju. Turpmākos pētījumos būtu vēlams iekļaut lielāku pacientu skaitu, lai precīzāk novērtētu konkrēto blakusslimību sastopamību un to saistību ar HAE klīnisko gaitu un terapijas efektivitāti.

4.2. Hereditāras angioedēmas ģenētisko iemeslu izpēte

Lai gan patoģēni varianti *SERPING1* ir vienīgais zināmais iemesls I un II HAE tipu attīstībā, aptuveni 15 % simptomātisku HAE pacientu ar samazinātu C1-INH līmeni un / vai aktivitāti pat pēc rūpīgas ģenētiskas izmeklēšanas (ieskaitot visa *SERPING1* gēna kodējošo un

nekodējošo daļu sekvencēšanu un kopiju skaita izmaiņu analīzi) patogēnus variantus neizdodas atrast (Bork, Machnig, et al., 2020; Lyons et al., 2023; Santacroce et al., 2021). Jāpiebilst, ka minētajās publikācijās netika minēts, vai visiem pacientiem ar negatīvu rezultātu tika pārvērtēta klīniskā diagnoze. Ņemot vērā specifisku ar C1-INH saistītu fenotipu, uzskatījām, ka intragēniski un ekstragēniski nekodējoši punktveida un strukturāli varianti *SERPING1* gēnā, kurus nav iespējams atklāt ar Sangera sekvencēšanu, ir I un II tipa HAE iemesls pacientiem ar negatīvu ģenētisku atradi un tos iespējams atklāt ar GS.

No 38 pacientiem ar aizdomām par HAE, kuriem veikta dažāda līmeņa ģenētiskā izmeklēšana, patogēni varianti HAE gēnos atklāti 12 pacientiem. 11 gadījumos patogēni varianti atklāti, veicot Sangera sekvencēšanu zināmos HAE gēnos. Līdzīgi kā citos ziņojumos, patogēnie varianti galvenokārt lokalizēti 7. un 8. eksonā (Jiang et al., 2025; Ren et al., 2023). Lai apstiprinātu izvirzīto hipotēzi, trim pacientiem ar aizdomām par HAE I/II tipu un negatīvu Sangera sekvencēšanas rezultātu veicām GS. Vienam pacientam bija pozitīva ģenētiskā atrade ar 7. eksona delēciju (pacients Nr. 10), kuru būtu iespējams atklāt, lietojot MLPA analīzi. Diviem pacientiem netika identificēti patogēni varianti arī ar GS, kas lika pārskatīt klīnisko diagnozi, apstiprinot, ka viņiem nav HAE. Šī atrade apstiprina, ka HAE I/II tipa pacientiem ar negatīvu ģenētiskās izmeklēšanas rezultātu (netiek identificēti ģenētiskie varianti *SERPING1* gēnā, izmantojot Sangera sekvencēšanu un MLPA vai nākamās paaudzes sekvencēšanas metodes, kas ietver viena nukleotīda variantus un plašas delēcijas *SERPING1* gēnā) nepieciešams atkārtot klīnisko izvērtējumu, pārbaudot diagnozi.

Ģenētiskā izmeklēšana, īpaši GS vai ES sekvencēšana, ļauj iegūt plašus datus un vienlaicīgu informāciju gan par gēnu punktveida variantiem, gan par plašākām delēcijām, duplikācijām. Izmaksu efektivitāte būtu jāizvērtē HAE I/II tipa gadījumā, kad ģenētiskie varianti ir tikai *SERPING1* gēnā. Angioedēmu iemesli ir daudzveidīgi, tomēr bīstamas dzīvībai elpceļu tūskas pakāpes dēļ no tām ir tikai HAE un medikamentu (galvenokārt AKEI) inducēta angioedēma (Maurer et al., 2022). Medikamentu inducētu angioedēmu diagnostika ir salīdzinoši vienkārša un prasa potenciāli angioedēmu izraisošā medikamenta atcelšanu vai nomaiņu uz citas grupas medikamentu, kamēr HAE diagnostika ir krietni sarežģītāka, īpaši nC1-INH HAE gadījumā, kad ģenētiskā izmeklēšana ir vienīgais šīs slimības diagnostikas rīks (Magerl et al., 2025; Muna et al., 2024). Negatīva ģenētiskā atrade sniedz būtisku ieguvumu HAE izslēgšanā, tomēr jāpatur prātā, ka HAE, īpaši nC1-INH HAE, ir viena no slimībām, kuras gadījumā jaunu kandidātu gēnu atklājumi pēdējā desmitgadē ir ievērojami. Iepriekš zināmā *F12* gēna vietā šobrīd zināmi un aprakstīti arī *PLG*, *ANGPT1*, *KNIG1*, *MYOF* un *HS3ST6* (Christiansen et al., 2025; Dias de Castro et al., 2024; Zuraw et al., 2025). Jaunākajās publikācijās aprakstīti arī patogēni varianti *CPNI* un *DAB2IP* gēnos, kurām ir nozīme

nC1-INH HAE attīstībā, asociētā ar nātreni (D'Apolito et al., 2024; Hintze et al., 2022; Parsopoulou et al., 2022). Mūsu pētījumā nebija pacientu ar HAE un nātreni, tādēļ *CPNI* un *DAB2IP* gēnu analīze nebija mērķtiecīga. nC1-INH HAE gadījumā nākamās paaudzes sekvencēšanas metodes ir nozīmīgākas, jo aizvien tiek publicēta informācija par jauniem gēniem un ES/GS ļauj paplašināt analizēto gēnu skaitu. Mūsu pētījumā nC1-INH HAE tika molekulāri apstiprināta tikai vienam no pacientiem, identificējot jau iepriekš aprakstītu *PLG* gēna variantu. Tas mudina pārskatīt ne tikai slimības klīnisko un laboratorisko gaitu, bet arī ģenētiskās izmeklēšanas pārvērtēšanu, īpašu uzmanību pievēršot jaunatklātajiem kandidātu gēniem.

Divi pacienti (pacienti Nr. 13 un 14) ar aizdomām par HAE I/II, kuriem pat pēc SV un nekodējošu gēnu daļu analīzes netika konstatēti patogēni gēnu varianti, tika rūpīgi novēroti, vērtējot dinamiskā gan klīnisko ainu, gan analīžu rezultātus – specifiskus HAE un atbilstošus citām angioedēmu izraisošām slimībām un stāvokļiem. Vienam no pacientiem (pacients Nr. 13) seruma olbaltuma elektroforēzē tika konstatēta paraproteīnu klātbūtne. Iepriekš veiktajos seruma olbaltuma elektroforēzes izmeklējumos paraproteīni netika konstatēti. Izmaiņas asins analīzēs norāda uz alternatīvu simptomu etioloģiju – iegūta angioedēma. Pacientam tika noteiktas arī C1q antivielas, kas bija samazinātas, tādējādi apstiprinot iegūtas angioedēmas diagnozi (Patel & Pongracic, 2019; Polai et al., 2023). HAE gadījumā šo antivielu līmenis parasti ir neizmainīts (Maurer et al., 2022; Patel & Pongracic, 2019). Iegūta angioedēma parasti ir saistīta ar pamatslimību – monoklonālo gammopātiju, limfoproliferatīvām slimībām (piemēram, B-šūnu limfomu, hronisku limfoleikozi). Dažkārt angioedēma var būt pirmā šo slimību izpausme. Pēc literatūras datiem, pacientiem ar iegūtu angioedēmu, kas saistīta ar C1q deficītu, paraproteīni var parādīties jebkurā brīdī pēc angioedēmas sākuma. Daļai pacientu paraproteīni atklājami jau pirmās angioedēmas epizodes laikā, apstiprinot limfoproliferatīvas slimības diagnozi, bet citiem tie parādās pat 5–15 gadus vēlāk (Patel & Pongracic, 2019; Polai et al., 2023). Tas vēlreiz uzsver diagnozes pārskatīšanas nepieciešamību recidivējošu angioedēmu gadījumā, īpaši, ja ar aizdomām par HAE patogēni varianti netiek atklāti. Otram pacientam (pacients Nr. 14) ar aizdomām par HAE-II C1 aktivitātes funkcija atkārtotos izmeklējumos normalizējās (C1-INH aktivitāte iepriekš bija samazināta), tādēļ bija nepieciešams pārskatīt diagnozi. Šīs novirzes varētu būt saistītas ar laboratorijas metodēm, īslaicīgām svārstībām vai parauga uzglabāšanas un transportēšanas apstākļiem. Īslaicīgas, īpaši mazizteiktas C1-INH līmeņa vai funkcijas svārstības var radīt arī dažādi iekaisuma procesi, tostarp hroniskas infekcijas, hroniski vai subklīniski autoimūni traucējumi, pat ja klasiskie marķieri ir negatīvi. Tā kā C1-INH tiek ražots aknās, viegli aknu darbības traucējumi var radīt izmaiņas tā līmenī vai funkcijā, bet bez būtiskas ietekmes uz C4 līmeni. Tāpat C1-INH var

pastiprināti izdalīties ar urīnu, īpaši nefrotiskā sindroma gadījumā. Medikamentu ietekme, piemēram, estrogēnpreparāti kā perorāls kontraceptīvs līdzeklis vai kā hormonu aizstājterapijas līdzeklis var ietekmēt C1-INH sintēzi, tāpat AKEI (piemēram, enalaprils, ramiprils u. c.) var izraisīt angioedēmu, pat ja C1-INH līmenis un funkcija ir nedaudz pazemināti (Durmaz & Sevimli, 2025; Maurer et al., 2022; Sinnathamby et al., 2023). Pārskatot diagnozi, rekomendēts atkārtot C1-INH līmeni un aktivitāti, C4 līmeni, pārbaudīt aknu un nieru funkciju, izvērtēt autoimūnos un iekaisuma marķierus, nosakot ANA (antinukleārās antivielas), CRO (C reaktīvo olbaltumu), imūnglobulīnus, seruma olbaltuma elektroforēzi, limfocītu subpopulācijas u. c., izslēgt iegūtas angioedēmas iespēju, nosakot C1q antivielas, apsvērt lietoto medikamentu ietekmi, atkārtoti izvērtēt angioedēmas iespējamo mehānismu (tuklo šūnu mediēta, bradikinīna mediēta, medikamentu inducēta, vaskulāra endotēlija disfunkcijas mediēta vai angioedēma bez zināma iemesla). Turklāt jāpatur prātā, ka angioedēmas veidi vienam pacientam var kombinēties. Pēc iepriekš minēto izmeklējumu veikšanas pacientam pašlaik apstiprināta diagnoze – angioedēma bez zināma iemesla.

Pacientam Nr. 15 ar aizdomām par HAE II diagnozi, kuram ar Sangera sekvencēšanu neizdevās identificēt patogēnus variantus, atklātā HIV diagnoze uzskatāma par vienu no iemesliem mēreni samazinātai C1-INH aktivitātei. Tāpat pašreiz lietotās kombinētās antihipertensīvā terapijas sastāvā esošie AKEI var būt kā recidivējošas tūskas iemesls vai tās provocējošais faktors.

No 24 ģenētiski izmeklētiem pacientiem, kuriem bija klīniskas aizdomas par nC1-INH HAE (tostarp recidivējošas tūskas, kas nereaģē uz antihistamīniem un glikokortikoīdiem, abdominālas tūskas un/vai pozitīva ģimenes anamnēze), patogēni varianti tika konstatēti vienam pacientam (Nr. 12). Šim pacientam identificētā *PLG* gēna patogēnais variants atbilst zinātniskajos avotos aprakstītajām izmaiņām, kas saistītas ar nC1-INH HAE. Viens no biežāk sastopamajiem variantiem NM_000301.5(*PLG*):c.988A>G (p.Lys330Glu), kas identificēts arī mūsu pētījuma pacientam, rada plazminogēna funkcijas izmaiņas, kas izraisa pastiprinātu bradikinīna veidošanos, kā rezultātā attīstās HAE raksturīgie simptomi. Saskaņā ar pieejamo literatūru *PLG* gēna patogēni varianti konstatēti aptuveni 3–5 % pacientu ar nC1-INH HAE, kas norāda uz to salīdzinoši reto sastopamību. Šis atklājums ir nozīmīgs pacienta turpmākās diagnostikas un ārstēšanas stratēģijas plānošanā (Bork et al., 2018; Farkas et al., 2021; Hintze et al., 2022).

Pacientiem, kuriem netika atklāti patogēni varianti, diagnozes tiek pārskatītas, ne tikai ilgtermiņā vērojot un pēc iespējas koriģējot simptomus, bet arī atkārtojot izmeklējumus, kas norādītu uz alternatīvu angioedēmas cēloni.

Mūsu pētījumā piedalījās salīdzinoši neliels pacientu skaits, un secinājumi balstās uz šo ierobežoto paraugu grupu. Lai iegūtu plašāku un detalizētāku priekšstatu, ir nepieciešams paplašināt pētījumu un iekļaut lielāku pacientu skaitu, lai gūtu dziļāku izpratni par HAE ģenētiskajiem cēloņiem.

Jāuzsver, ka pētījuma laikā Latvijā RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā uzsākta ģenētiskā izmeklēšana – Sangera sekvencēšana zināmos HAE gēnos. Iepriekš ģenētiskā izmeklēšana HAE molekulārai diagnostikai Latvijā nebija iespējama. Ģenētiskās izmeklēšanas iespējas valstī sniegušas vairākus ieguvumus. Diagnostika kļuvusi ievērojami ātrāka, samazinot laiku no parauga noņemšanas brīža līdz rezultātu saņemšanai. Pacienti saņem ātrāku un precīzāku diagnozi, kas uzlabo ārstēšanas efektivitāti un kopējo pacientu veselības stāvokli. Turklāt vietēja mēroga izmeklēšana var radīt mazāku emocionālo stresu pacientiem. HAE ģenētiskās izmeklēšanas iespēju attīstība Latvijā veicinājusi papildu izglītību un apmācību vietējiem speciālistiem, pilnveidojot viņu zināšanas un prasmes retu slimību diagnostikā, kā arī mudinājusi papildināt esošās ģenētiskās izmeklēšanas metodes ar jauniem algoritmiem. Ģenētisko izmeklējumu veikšana valstī veicina labāku un ātrāku sadarbību starp ārstiem, laboratoriju speciālistiem un ģenētiķiem, uzlabojot kopējo HAE diagnostikas un ārstēšanas procesa koordināciju. Vietējās laboratorijās veikti testi nodrošina labāku piekļuvi datiem un iespēju uzreiz pievienot pacientu rezultātus pacienta medicīniskajiem ierakstiem. Tas atvieglo pētniecības un statistikas darbu, kas ir svarīgi veselības aprūpes plānošanai un uzlabošanai.

4.3. Metabolo biomarkieru identificēšana

Pētījumā izvēlēti konkrēti metabolīti, pamatojoties uz to lomu dažādos bioķīmiskos procesos un potenciālo saistību ar angioedēmu, tostarp HAE. Metabolīti, kas iekļauti analīzē, galvenokārt bija aminoskābes, acilkarnitīni un biogēnie amīni, jo šīs molekulas ir nozīmīgas metabolismā, antioksidantu sistēmās un imūnreakciju norisē, kas ir būtiski faktori angioedēmas patoģenēzē (Jans et al., 2022; Mordaunt et al., 2020). Šāda mērķtiecīga metabolītu izvēle, kas ietver dažādas metabolītu klases, piemēram, aminoskābes, kas ir būtiskas proteīnu biosintēzē un signālceļos, kā arī acilkarnitīnus, kas iesaistīti taukskābju transportā un oksidācijā, bija vērsta uz to, lai identificētu specifiskas molekulāras izmaiņas, kas varētu būt saistītas ar HAE vai citu veidu angioedēmu un palīdzētu atšķirt slimību no veseliem kontroles grupas dalībniekiem. Izvēle balstījās arī uz iepriekšējiem pētījumiem un literatūras datiem, kas norādīja uz konkrētu metabolītu potenciālo nozīmi HAE diagnostikā un slimības patoģenētisko mehānismu izpratnē. Turklāt metabolītu panelis, kas tika izmantots pētījumā, ir standarta rīks jaundzimušo skrīningam, kas nodrošina tā plašo pieejamību un lietojamību arī citās laboratorijās un medicīnas iestādēs. Tādējādi metabolītu izvēle bija stratēģiski pamatota, lai

iegūtu iespējami daudz informācijas par potenciālajiem HAE biomarkšiem un to lomu slimības attīstībā un izpausmēs (Jans et al., 2022; Mordaunt et al., 2020; Schönig et al., 2013).

Pētījumā konstatēts statistiski nozīmīgs cistīna līmeņa samazinājums ($p < 0,01$) HAE pacientu grupā salīdzinājumā ar kontroles grupu, kas liecina par šī metabolīta nozīmi HAE patoģenēzē. Cistīns ir disulfidsaturoša diamīnskābe, kas veidojas cisteīna molekulu oksidatīvās dimerizācijas rezultātā, un tai ir būtiska loma organisma fizioloģiskajos procesos. Kā glutaciona biosintēzes priekštecis cistīns ir neatņemama antioksidantu sistēmas sastāvdaļa, kā arī, veidojot disulfīda saites, tam ir nozīme olbaltumvielu struktūru stabilizācijā. Turklāt cistīnam ir būtiska loma imūnregulācijā, jo tas ir nepieciešams gan T-limfocītu proliferācijai, gan makrofāgu funkcionālajai polarizācijai. Samazinātais cistīna līmenis varētu būt saistīts ar vairākiem patofizioloģiskiem mehānismiem. Pirmkārt, paaugstinātais oksidatīvais stress HAE gadījumā var izraisīt palielinātu cisteīna patēriņu glutaciona sintēzei. Otrkārt, cistīna deficīts varētu būt saistīts ar komplementa sistēmas un bradikinīna ceļa pārmērīgu aktivāciju, kas raksturīga HAE. Treškārt, cistīna metabolisma izmaiņas varētu rasties endotēlija disfunkcijas rezultātā, kas izpaužas disulfīda saišu regulācijas traucējumos. Turpmākajos pētījumos būtu vērts pievērst uzmanību cistīna līmeņa izmaiņām uzliesmojumu laikā, tā saistībai ar C1-inhibitora aktivitāti (McBean & Flynn, 2001; Yu & Long, 2016).

Statistiski nozīmīgais izovalerilkarnitīna (C5) līmeņa samazinājums ($p < 0,01$) HAE pacientu grupā salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu apstiprina C5 kā potenciālu HAE biomarkšiem. C5 pieder īsās ķēdes acilkarnitīniem, kas veidojas L-karnitīna esterifikācijas rezultātā ar izovalerīnskābi (3-metilbutānskābi) – galveno leucīna katabolisma starpproduktu. Šis process tiek katalizēts ar mitohondriju membrānu fermentu palīdzību, galvenokārt caur karnitīnpalmitoiltransferāžu un izovalerīnskābes-CoA dehidrogenāzes aktivitāti. Fizioloģiskajos apstākļos C5 veic divas galvenās funkcijas. Pirmkārt, tas nodrošina izovalerīnskābes transportu mitohondrijos, kur tā pēc β -oksidācijas tiek pārveidota par acetil-CoA un iekļauta Krebsa ciklā. Otrkārt, tas veicina organisko skābju elimināciju caur urīnu, tādējādi samazinot to toksisko uzkrāšanos audos. Mūsu pētījumā iegūtie rezultāti sakrīt ar Šjue Vana (*Xue Wang*) un līdzautoru iegūtajiem rezultātiem urīna metaboloma pētījumos, kas apstiprina C5 potenciālo nozīmi kā HAE biomarkšiem (Wang & Zhi, 2022). Patofizioloģiskie mehānismi, kas varētu izskaidrot C5 līmeņa samazinājumu HAE gadījumā, ietver paātrinātu leucīna metabolismu, kas saistīts ar C1-inhibitora deficīta izraisīto plazmīna aktivāciju un proteolīzes palielināšanos, kā arī mitohondriju disfunkciju, ko izraisa bradikinīna paaugstinātā koncentrācija, kas rada β -oksidācijas traucējumus (Smith-Byrne et al., 2022; Wang & Zhi, 2022; J. Wu et al., 2024). Diagnostiskajā kontekstā C5 kombinācija ar citiem metabolītiem, īpaši hidroksiprolīnu un cistīnu, demonstrēja augstu diagnostisko precizitāti, un

kombinācija potenciāli izmantojama kā HAE diagnostiskais biomarķieris. Turpmākajos pētījumos rekomendējama plašāka sakarību izpēte starp C5 līmeni un kallikreīna-kinīna sistēmas aktivitāti.

Analizējot HAE pacientu asins plazmas paraugus, konstatēts statistiski nozīmīgs hidroksiprolīna līmeņa paaugstinājums ($p < 0,05$) salīdzinājumā ar veselo kontroles grupu. Hidroksiprolīns (OH-Pro) ir pirrolidīna atvasinājums, kas veidojas, hidroksilējot prolīna atlikumus kolagēna molekulās. Šo posttranslācijas modifikāciju katalizē divi galvenie enzīmi: prokollagēna-prolīna 4-hidroksilāze un prokollagēna-prolīna 3-hidroksilāze. Organismā dominē trans-4-hidroksi-L-prolīna forma (apmēram 90 % no kopējā hidroksiprolīna daudzuma), kamēr trans-3-hidroksi-L-prolīns ir relatīvi retāk sastopams. Hidroksiprolīnam ir būtiska loma kolagēna struktūras un funkcijas nodrošināšanā. Katrā kolagēna tipa I molekulā atrodas apmēram 100 hidroksiprolīna atlikumi, kas veido ūdeņraža saites ar citām aminoskābēm, tādējādi nodrošinot kolagēna struktūras termodinamisko stabilitāti. Turklāt hidroksiprolīns ir galvenais kolagēna katabolīta produkts, kas padara to par nozīmīgu biomarķieri saistaudu un kaulu metabolisma izpētē. Mūsu pētījumā konstatētās hidroksiprolīna līmeņa izmaiņas varētu būt saistītas ar vairākiem patofizioloģiskiem mehānismiem. Pirmkārt, bradikinīna paaugstinātā koncentrācija HAE gadījumā var stimulēt kolagēna noārdīšanos, izraisot hidroksiprolīna atbrīvošanos. Otrkārt, oksidatīvais stress, kas raksturīgs HAE, var traucēt kolagēna struktūras integritāti, veicinot tā degradāciju. Diagnostiskajā kontekstā hidroksiprolīna līmeņa izmaiņas kombinācijā ar citiem metabolītiem (īpaši ar cistīnu) demonstrēja augstu diagnostisko precizitāti. Īpaši jāatzīmē OH-Pro/kreatinīna attiecība, kas potenciāli izmantojama kā HAE diagnostiskais biomarķieris. Šie rezultāti varētu liecināt par to, ka kolagēna metabolisma traucējumi ir viens no HAE patoģenēzes aspektiem, paverot jaunas iespējas gan slimības diagnostikā, gan terapijas efektivitātes novērtēšanā (Hu et al., 2022; Langrock & Hoffmann, 2019; Z. Wu et al., 2019).

Pētījumā konstatēts būtiski paaugstināts asparagīnskābes līmenis ($p < 0,01$) HAE pacientiem salīdzinājumā ar idiopātiskās angioedēmas pacientiem. Asparagīnskābei ir vairāki galvenie metaboliskie ceļi organismā. Tā ir būtiska urīncikla komponente, kas iesaistīta arginīna un urīnvielas sintēzē, veicinot slāpekļa savienojumu elimināciju. Kā oksaloacetāta priekštecis tā piedalās glikoneģenēzes procesos, savukārt centrālajā nervu sistēmā tā darbojas kā ekscitatora neurotransmiters. Mūsu pētījums atklāja, ka asparagīnskābe varētu palīdzēt HAE diferencēt no idiopātiskās angioedēmas. Šīs atšķirības varētu būt saistītas ar vairākiem patofizioloģiskiem mehānismiem. Pirmkārt, paaugstinātais asparagīnskābes līmenis var atspoguļot paātrinātu proteīnu katabolismu, kas izraisīts ar C1-inhibitora deficītu saistītu proteolītisko procesu aktivāciju. Otrkārt, tā var norādīt uz traucējumiem slāpekļa metabolismā,

kas saistīti ar paaugstinātu slāpekļa oksīdu ražošanu endotēlija šūnās HAE gadījumā. Klīniskajā praksē šie atklājumi rada vairākas iespējas. Pirmkārt, asparagīnskābes līmeņa izmaiņas var kļūt par jaunu diagnostisko rādītāju HAE diferenciāldiagnostikā. Otrkārt, tās varētu izmantot terapijas efektivitātes monitorēšanai un personalizētas terapijas izvēlei. Turpmākos pētījumos varētu koncentrēties uz asparagīnskābes saistību ar bradikinīna ceļa aktivitāti, kā arī uz tās lomu endotēlija funkcijas regulēšanā HAE gadījumā (Holeček, 2023a; Yang & Zubarev, 2010).

Lai izvērtētu atsevišķu metabolītu diagnostisko vērtību, tika veikta ROC līkņu analīze, kas atklāja, ka kombinētu metabolītu rādītāji iegūst ievērojami augstāku diagnostisko precizitāti salīdzinājumā ar atsevišķu biomarķieru izmantošanu. Starp 11 analizētajiem metabolītiem, kuriem noteikta AUC vērtība virs 0,7, divas metabolītu kombinācijas demonstrēja sevišķi perspektīvus rezultātus HAE diagnostikā. Pirmā nozīmīgā kombinācija (hidroksiprolīns × cistīns) / (kreatinīns × izovalerilkarnitīns) uzrādīja izcili augstu diagnostisko precizitāti ar 100 % jutību un 90 % specifiskumu. Šis rādītājs atspoguļo HAE raksturīgos patofizioloģiskos procesus: paaugstināts hidroksiprolīna līmenis norāda uz paātrinātu kolagēna katabolismu, kas saistīts ar bradikinīna ietekmi uz saistaudiem, savukārt pazemināts cistīna līmenis atspoguļo oksidatīvo stresu un imūnatbildes traucējumus. Kreatinīna korekcija ļauj normalizēt rezultātus attiecībā pret muskuļu masu, bet izovalerilkarnitīna līmeņa pazeminājums norāda uz traucētiem lipīdu metabolisma procesiem (McBean & Flynn, 2001; Yu & Long, 2016).

Otrajā nozīmīgajā kombinācijā – glicīna un asparagīna attiecībai (Gly/Asn) – tika konstatēta ievērojama diagnostiska vērtība, kas izpaužas kā 90 % jutība un 85,7 % specifiskums HAE atšķiršanai no idiopātiskas angioedēmas. Šīs aminoskābju attiecības izmaiņas liecina par HAE raksturīgiem metaboliskiem traucējumiem, kur paaugstināta glicīna koncentrācija, iespējams, atspoguļo paātrinātu kolagēna noārdīšanos, kas saistīta ar pastiprinātu audu remodelēšanos un iekaisuma procesiem, raksturīgiem angioedēmas epizodēm. Vienlaikus pazemināts asparagīna līmenis varētu norādīt uz traucējumiem slāpekļa metabolismā, kas ir viens no HAE patoģenēzes pamatmehānismiem saistībā ar C1 inhibitora deficītu un kallikreīna-kinīna sistēmas hiperaktivāciju. Biomarķieru kombināciju izmantošana ļauj iegūt visaptverošāku slimības patoģenēzes priekšstatu un rada jaunas iespējas diferenciāldiagnostikā. Īpaši nozīmīgi šie rādītāji ir smagu HAE formu gadījumos vai kad klīniskās izpausmes ir nespecifiskas, kā arī situācijās, kur nepieciešams ātri veikt diferenciāldiagnostiku starp dažādiem angioedēmu tipiem. Turpmākos pētījumos varētu koncentrēties uz šo metabolītu profila dinamikas izpēti uzliesmojumu laikā, kā arī to saistību ar C1-inhibitora aktivitāti un kallikreīna-kinīna sistēmas aktivāciju. Šāda pieeja varētu radīt jaunas iespējas gan slimības agrīnai diagnostikai, gan terapijas efektivitātes monitorēšanai (Holeček, 2023a; Hyung et al., 2004; Kikuchi et al., 2008; Yang & Zubarev, 2010).

Iegūtie rezultāti liecina, ka HAE metaboliskās izmaiņas ir kompleksas un ietekmē vairākus savstarpēji saistītus vielmaiņas ceļus. Vairāku metabolītu kopīga izpēte sniedz ievērojamas diagnostiskas priekšrocības, ļaujot ne tikai precīzāk identificēt slimību, bet arī objektīvāk novērtēt tās progresēšanas dinamiku un prognozēt terapijas efektivitāti. Šī pieeja ir īpaši nozīmīga klīniskajā praksē, kur standarta diagnostikas metodes bieži vien nav pietiekami jutīgas. Turpmākajos pētījumos būtu īpaši svarīgi veikt iegūto datu validāciju lielākā un daudzveidīgākā pacientu populācijā, lai nodrošinātu rezultātu ticamību. Būtiska nozīme būtu arī metabolītu līmeņu dinamikas izpētei dažādos slimības posmos, īpaši uzliesmojumu laikā, kas varētu atklāt jaunus patoģenētiskos mehānismus. Vēl viena perspektīva ir detalizēta saistību analīze starp konkrētiem metabolītiem un C1-inhibitora aktivitāti, kas varētu veicināt jaunu terapeitisko pieeju izstrādes. Šis pētījums demonstrē, ka metaboloma izpētes pieeja, īpaši vairāku metabolītu kombinēta analīze, rada jaunas iespējas HAE diagnostikā un diferenciāldiagnostikā. Identificētās metaboliskās atšķirības ne tikai uzlabo agrīnās diagnostikas iespējas, bet arī sniedz pamatu personalizētai ārstēšanas stratēģijai, ņemot vērā katra pacienta unikālos metaboliskos raksturlielumus. Turklāt iegūtie rezultāti būtiski papildina mūsu izpratni par HAE patoģenēzi, paverot jaunas pētniecības iespējas, kuru galvenais mērķis ir uzlabot diagnostisko precizitāti un terapijas efektivitāti, tādējādi uzlabojot pacientu dzīves kvalitāti.

Secinājumi

1. HAE prevalence Latvijā ir zemāka, nekā norādīts literatūrā un salīdzinājumā ar citu valstu pētījumiem.
2. HAE pacientu klīniskā daudzveidība Latvijā, tostarp tūsku lokalizācija, prodromālie simptomi, provocējošie faktori u. c., būtiski neatšķiras no literatūrā aprakstītajiem datiem, bet laiks kopš pirmajiem simptomiem un diagnozes precizēšanu Latvijā salīdzinājumā ar citu valstu datiem norāda uz būtiski novēlotu HAE diagnozes noteikšanu.
3. HAE I/II tipa pacientiem tika identificēti izraisošie ģenētiskie varianti *SERPING1* gēnā ar standarta ģenētisko izmeklēšanu. Pacientu grupā ar nC1-INH HAE ģenētiski diagnoze tika apstiprināta vienam pacientam, identificējot patogēno variantu *PLG* gēnā.
4. Padziļināta ģenētiskā analīze, izmantojot genoma un eksoma sekvencēšanu HAE pacientu grupā, papildu rezultātus nesniedza. Negatīva izmeklējuma gadījumā, pārskatot klīnisko diagnozi HAE I/II tipa pacientiem, tika identificēti citi klīnisko simptomu cēloņi.
5. Metaboloma pētījuma rezultāti apstiprina, ka HAE pacientiem raksturīgas specifiskas metabolītu izmaiņas salīdzinājumā ar kontroles grupas dalībniekiem, norādot uz metaboloma analīzes potenciālu šīs retās slimības diagnosticēšanā:
 - a) izmainītais izovalerilkarnitīna, hidroksiprolīna un cistīna līmenis diferencē HAE pacientus no veseliem indivīdiem un idiopātiskas angioedēmas pacientiem, norādot uz šo metabolītu potenciālu kā HAE diagnostisko biomarķieri;
 - b) vairāku metabolītu kombinācijas, piemēram, hidroksiprolīna un cistīna attiecība pret kreatinīnu un izovalerilkarnitīnu ($\text{OH-Pro} \times \text{cistīns}$) / ($\text{Cr} \times \text{IVC}$) varētu būt kā papildu diagnostikas kritērijs HAE noteikšanai.

Priekšlikumi

1. Lai veicinātu HAE atpazīšanu un pēc iespējas agrīnāku diagnozes noteikšanu, atkārtoti jāveic plašāka dažādu specialitāšu mediķu un sabiedrības izglītošana par HAE klīniskajām pazīmēm, diagnostikas un ārstēšanas iespējām.
2. Lai uzlabotu HAE diagnostiku, būtu lietderīgi izveidot skrīninga algoritmus, kas paredzēti pacientiem ar neskaidrām angioedēmām un HAE pacientu radiniekiem.
3. Turpināt izpēti un meklēt iemeslus, kādēļ daļai pacientu neizdodas atrast patogēnus variantus:
 - a) paplašināt pacientu grupu, sadarbojoties ar citu valstu centriem;
 - b) pārskatīt diagnozi, tai sekojot ilgtermiņā;
 - c) pētīt arī citus faktorus, kas varētu ietekmēt HAE attīstību (epiģenētiskās, mikro-RNS, vides faktori);
 - d) iespējams, slimības iemesls ir saistīts ar gēnu izteiksmes regulāciju vai gēnu interakcijām, kuras nav cieši saistītas ar nekodējošiem vai strukturāliem variantiem. Šajā gadījumā varētu būt noderīgi paplašināt izpēti uz transkripcionālo regulāciju vai proteīnu mijiedarbību pētījumiem.
4. Lai pārliecinātos par metaboloma pētījuma atrades specifiskuma un jutības precizitāti, vēlams veikt validāciju prospektīvā grupā. Mērķtiecīgi būtu arī salīdzināt HAE pacientu metaboloma analīzi ne tikai ar idiopātisku angioedēmu, bet arī ar cita veida angioedēmām, tostarp cita veida bradikinīna un tuklo šūnu mediētām. Tāpat svarīgi būtu salīdzināt metabolītu līmeņu potenciālās izmaiņas uzliesmojuma laikā un starp tiem.
5. Rezultātu nozīmīguma apstiprināšanai ieteicams pētījumā iekļaut lielāku pacientu grupu, apvienojot pacientus no vairākiem HAE centriem. Tas sniegtu iespēju izpētīt arī metaboloma izmaiņas, saistītas ar HAE tipu, patogēno variantu un slimības smagumu, tādējādi uzlabojot izpratni par slimības patoģenēzi un veicinot personalizētu pieeju slimības vadībā.

Publikāciju, ziņojumu un patentu saraksts par promocijas darba tēmu

Publikācijas:

1. Kanepa, A., Nartisa, I., Rots, D., Gailite, L., Farkas, H., Kurjane, N. 2023. National survey on clinical and genetic characteristics of patients with hereditary angioedema in Latvia. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 19, 28 (2023). DOI:10.1186/s13223-023-00783-6.
2. Rozevska, M., Kanepa, A., Purina, S., Gailite, L., Nartisa, I., Farkas, H., Rots, D., Kurjane, N. 2024. Hereditary or acquired? Comprehensive genetic testing assists in stratifying angioedema patients. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2024 Mar 30;20(1):28. doi: 10.1186/s13223-024-00889-5.
3. Kanepa, A., Fan, J., Rots, D., Vaska, A., Ansonē, L., Briviba, M., Klovinš, J., Kurjane, N.*, Klavins, K.*. 2024. Exploring disease-specific metabolite signatures in hereditary angioedema patients. *Front Immunol.* 2024 Apr 25;15:1324671. doi: 10.3389/fimmu.2024.1324671.
4. Lapina, L., Kanepa, A., Zolovs, M., Buttgerit, T., Kurjane, N. 2025. Adaptation and Linguistic Validation of Angioedema PROMs in Latvian for Assessing Recurrent Angioedema. *J Clin Med.* 2025 Feb 19;14(4):1375. doi: 10.3390/jcm14041375.
5. Kurjane, N., Kanepa, A., Purina, S., Lapina, L., Ress, K., Savisaar, M., Gasiuniene, E., Bajoriuniene, I., Linauskiene, K., Chomiciene, A., Gradauskiene, B., Malinauskiene, L. Epidemiological and clinical characteristics of hereditary angioedema in the Baltic states. *Front Immunol.* 2026 Feb 25;17:1696479. doi: 10.3389/fimmu.2026.1696479. PMID: 41822472.

Ziņojumi un tēzes:

1. Kanepa, A., Purina, S., Rots, D., Nartisa, I., Gailite, L., Kurjane, N. 2021. Abdominal attacks as a first manifestation of hereditary angioedema: case report. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”. 24.–26.03.2021.
2. Kanepa, A., Malinauskiene, L., Sitkauskiene, B., Bajoriuniene, I., Purina, S., Lozovskis, V., Milta, S., Kurjane, N. 2021. Hereditary angioedema in Latvia and Lithuania. 79th Scientific Conference of the University of Latvia. The International Scientific Conference on Medicine. 23.–24.04.2021., *Medicina (Kaunas)* 2021; 57(Supplement 1):82.
3. Kanepa, A., Gailite, L., Nartisa, I., Isakova, J., Rots, D., Kurjane, N. 2021. Clinical and genetic diversity of hereditary angioedema in Latvia. 12th C1-inhibitor Deficiency & Angioedema Online Workshop. 3.–6.06.2021.
4. Kanepa, A., Malinauskiene, L., Sitkauskiene, B., Bajoriuniene, I., Ress, K., Savisaar, M., Purina, S., Milta, S., Kurjane, N. 2021. Hereditary angioedema in the Baltic states. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) hybrid congress. 10.–12.07.2021.
5. Kurjane, N., Kanepa, A., Nartisa, I., Gailite, L. 2022. Hereditary angioedema: complicated diagnosis even in the era of genomic testing. The European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) hybrid congress 2022. 1.–3.07.2022.
6. Kanepa, A., Kurjane, N., Ansonē, L., Jingzhi, F., Klovinš, J., Klavins, K. 2023. Altered Blood Metabolome in Hereditary Angioedema Patients. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”. 29.–31.03.2023.
7. Kanepa, A., Kurjane, N. Quality of life in patients with hereditary angioedema in Latvia. 2023. 13th C1-Inhibitor Deficiency and Angioedema Workshop. Abstracts, 4.–7.05.2023., 158.
8. Purina, S., Kanepa, A., Ziedone, G., Rots, D., Gailite, L., Kurjane, N. 2023. Case report from Latvia – Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene 2023. 13th C1-Inhibitor Deficiency and Angioedema Workshop. Abstracts, 4.–7.05.2023., 193.
9. Kanepa, A., Purina, S., Kurjane, N. 2025. Comorbidities in Hereditary Angioedema (HAE) Patients in Latvia: A Clinical and Epidemiological Assessment. Rīga Stradiņš University International Research Conference on Medical and Health Care Sciences “Knowledge for Use in Practice”. 24.–28.03.2025.

Literatūras un avotu saraksts

1. Alonso, M. L. O., Valle, S. O. R., Tórtora, R. P., Grumach, A. S., França, A. T., & Ribeiro, M. G. (2020). Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *International Journal of Dermatology*, *59*(3), 341–344. <https://doi.org/10.1111/ijd.14676>
2. Alseekh, S., Aharoni, A., Brotman, Y., Contrepolis, K., D'Auria, J., Ewald, J., C. Ewald, J., Fraser, P. D., Giavalisco, P., Hall, R. D., Heinemann, M., Link, H., Luo, J., Neumann, S., Nielsen, J., Perez de Souza, L., Saito, K., Sauer, U., Schroeder, F. C., ... Fernie, A. R. (2021). Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices. *Nature Methods* *2021 18*:7, *18*(7), 747–756. <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01197-1>
3. Ariano, A., D'Apolito, M., Bova, M., Bellanti, F., Loffredo, S., D'Andrea, G., Intrieri, M., Petraroli, A., Maffione, A. B., Spadaro, G., Santacrose, R., & Margaglione, M. (2020). A myoferlin gain-of-function variant associates with a new type of hereditary angioedema. *Allergy*, *75*(11), 2989–2992. <https://doi.org/10.1111/ALL.14454>
4. Aygören-Pürsün, E., Magerl, M., Maetzel, A., & Maurer, M. (2018). Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: A systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *13*(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-018-0815-5>
5. Azmy, V., Brooks, J. P., & Hsu, F. I. (2020). Clinical presentation of hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, *41*(6), S18–S21. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200065>
6. Bagger, F. O., Borgwardt, L., Jespersen, A. S., Hansen, A. R., Bertelsen, B., Kodama, M., & Nielsen, F. C. (2024). Whole genome sequencing in clinical practice. *BMC Medical Genomics*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/S12920-024-01795-W>
7. Battle-Masó, L., Perurena-Prieto, J., Viñas-Giménez, L., Aguiló-Cucurull, A., Fernández-Álvarez, P., Gil-Serrano, J., Guilarte, M., & Colobran, R. (2025). De Novo or inherited: gonosomal mosaicism in hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Frontiers in Immunology*, *16*, 1550380. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2025.1550380>
8. Bellanti, J. A., & Settipane, R. A. (2021). Hereditary angioedema again revisited. *Allergy and Asthma Proceedings*, *42*(2), 105–107. <https://doi.org/10.2500/AAP.2021.42.210009>
9. Bellanti, J. A., & Settipane, R. A. (2025). From burden to breakthrough: Advances in hereditary angioedema, drug allergy, and allergic disease prevention. *Allergy and Asthma Proceedings*, *46*(3), 161–164. <https://doi.org/10.2500/AAP.2025.46.250030>
10. Betschel, S. D., Banerji, A., Busse, P. J., Cohn, D. M., & Magerl, M. (2023). Hereditary Angioedema: A Review of the Current and Evolving Treatment Landscape. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *11*(8), 2315–2325. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.04.017>
11. Bocquet, A., Pagnier, A., Boccon-Gibod, I., Defendi, F., Dumestre-Perard, C., Hardy, G., & Bouillet, L. (2025). Early diagnosis of hereditary angioedema in children: genetic testing should be prioritized. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, *21*(1). <https://doi.org/10.1186/S13223-025-00950-X>
12. Bork, K., Anderson, J. T., Caballero, T., Craig, T., Johnston, D. T., Li, H. H., Longhurst, H. J., Radojicic, C., & Riedl, M. A. (2021). Assessment and management of disease burden and quality of life in patients with hereditary angioedema: a consensus report. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology : Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/S13223-021-00537-2>
13. Bork, K., Machnig, T., Wulff, K., Witzke, G., Prusty, S., & Hardt, J. (2020). Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *15*(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01570-x>
14. Bork, K., Wulff, K., Möhl, B. S., Steinmüller-Magin, L., Witzke, G., Hardt, J., & Meinke, P. (2021). Novel hereditary angioedema linked with a heparan sulfate 3-O-sulfotransferase 6 gene mutation. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *148*(4), 1041–1048. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2021.01.011>

15. Bork, K., Wulff, K., Rossmann, H., Steinmüller-Magin, L., Brænne, I., Witzke, G., & Hardt, J. (2019). Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy*, *74*(12), 2479–2481. <https://doi.org/10.1111/ALL.13869>
16. Bork, K., Wulff, K., Steinmüller-Magin, L., Brænne, I., Staubach-Renz, P., Witzke, G., & Hardt, J. (2018). Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*, *73*(2), 442–450. <https://doi.org/10.1111/ALL.13270>
17. Bork, K., Wulff, K., Witzke, G., Machnig, T., & Hardt, J. (2020). Treatment of patients with hereditary angioedema with the c.988A>G (p.Lys330Glu) variant in the plasminogen gene. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *15*(1), 52. <https://doi.org/10.1186/S13023-020-1334-8>
18. Bouillet, L., & Gompel, A. (2013). Hereditary Angioedema in Women. Specific Challenges. In *Immunology and Allergy Clinics of North America* (Vol. 33, Issue 4, pp. 505–511). <https://doi.org/10.1016/j.iac.2013.07.006>
19. Broderick, L., Foster, A., Waldman, L. T., Bordone, L., & Yaras, A. (2025). The adolescent experience of hereditary angioedema: a qualitative study of disease burden and treatment experience. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *20*(1), 16. <https://doi.org/10.1186/S13023-025-03539-0>
20. Bygum, A. (2009). Hereditary angio-oedema in Denmark: A nationwide survey. *British Journal of Dermatology*, *161*(5), 1153–1158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09366.x>
21. Caballero, T. (2021). Treatment of hereditary angioedema. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*, *31*(1), 1–16. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0653>
22. Caballero, T., Aberer, W., Longhurst, H. J., Maurer, M., Zanichelli, A., Perrin, A., Bouillet, L., Andresen, I., Arcoleo, F., Bova, M., Cicardi, M., Cillari, E., Montinaro, V., Marone, G., Blanchard Delauny, C., Boccon-Gibod, I., Coppere, B., Dzvinga, C., Fain, O., ... Lorenzo, L. (2017). The Icatibant Outcome Survey: experience of hereditary angioedema management from six European countries. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *31*(7), 1214. <https://doi.org/10.1111/JDV.14251>
23. Castaldo, A. J., Jervelund, C., Corcoran, D., Boysen, H. B., Christiansen, S. C., & Zuraw, B. L. (2021). Assessing the cost and quality-of-life impact of on-demand-only medications for adults with hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, *42*(2), 108. <https://doi.org/10.2500/AAP.2021.42.200127>
24. *Centrālā statistikas pārvalde*. (n.d.). Retrieved August 3, 2024, from <https://www.csp.gov.lv/lv>
25. Chen, J., Wang, R., Zhang, S., Wang, Y., Chen, Y., Zhang, X., & Lyu, C. (2025). Four patients with hereditary angioedema with different initial symptoms and clinical features. *World Journal of Emergency Medicine*, *16*(3), 283–285. <https://doi.org/10.5847/WJEM.J.1920-8642.2025.060>
26. Cheng, X., Yang, L., Huang, G., Jin, Y., Hao, X., & Wang, M. (2016). *Genetic analysis of a hereditary factor XII deficiency pedigree of a consanguineous marriage due to a homozygous F12 gene mutation: Gly341Arg*. <https://doi.org/10.1080/10245332.2016.1265210>
27. Christiansen, S. C., Banerji, A., Bernstein, J. A., Busse, P. J., Craig, T., Li, H. H., Davis-Lorton, M., Lumry, W. R., Riedl, M. A., & Zuraw, B. L. (2025). Hereditary Angioedema With Normal C1 Inhibitor: A Quarter Century of Forward Progress and Persisting Obstacles. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2025.02.036>
28. Christiansen, S. C., & Zuraw, B. L. (2020). Hereditary angioedema: On-demand treatment of angioedema attacks. *Allergy and Asthma Proceedings*, *41*(6), S26–S29. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200066>
29. Christiansen, S. C., & Zuraw, B. L. (2023). Hereditary Angioedema: A Test of Our Progress. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *11*(10), 3211–3212. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.07.036>

30. Chularojanamontri, L., Kulthanan, K., Tuchinda, P., Rujitharanawong, C., Munprom, K., Pochanapan, O., Panjapakkul, W., Maurer, M., & Weller, K. (2023). The validity and reliability of a Thai version of the Angioedema Control Test: Which recall period is preferable? *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology*. <https://doi.org/10.12932/AP-270822-1442>
31. Cicardi, M., Aberer, W., Banerji, A., Bas, M., Bernstein, J. A., Bork, K., Caballero, T., Farkas, H., Grumach, A., Kaplan, A. P., Riedl, M. A., Triggiani, M., Zanichelli, A., & Zuraw, B. (2014). Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: Consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *69*(5), 602–616. <https://doi.org/10.1111/all.12380>
32. *ClinVar*. (n.d.). Retrieved June 20, 2025, from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>
33. Costanzo, G., Sambugaro, G., & Firinu, D. (2024). Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: Current therapeutic approaches. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000001042>
34. D'Apolito, M., Santacroce, R., Vazquez, D. O., Cordisco, G., Fantini, C. A., D'Andrea, G., Leccese, A., Colia, A. L., Martinez, P., Zanichelli, A., Josviack, D., & Margaglione, M. (2024). DAB2IP associates with hereditary angioedema: Insights into the role of VEGF signaling in HAE pathophysiology. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *154*(3), 698–706. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2024.05.017>
35. Demir, S., Eyice-Karabacak, D., Kocatürk, E., Ünal, D., Toprak, İ. D., Korkmaz, P., Aslan, A. F., İmren, I. G., Dikicier, B., Kahveci, N., Öztop, N., Kara, R. Ö., İşsever, H., Maurer, M., Weller, K., & Gelincik, A. (2024). Monitoring recurrent angioedema: Findings from the Turkish angioedema control test validation study. *Clinical and Translational Allergy*, *14*(3). <https://doi.org/10.1002/CLT2.12342>
36. Demir, S., Olgaç, M., Yeğit, O. O., Toprak, İ. D., Çakmak, M. E., Hormet, M. İ., Öztop, N., Korkmaz, P., Çelik, Ş. K., Karabacak, D. E., Kahveci, N., İmren, I. G., Erden, B., Coşkun, R., Karadağ, P., Ünal, D., & Gelincik, A. (2025). Prediction of hereditary angioedema during attacks in patients with recurrent angioedema: Awareness at a glance with the hereditary angioedema prediction score. *Clinical and Translational Allergy*, *15*(4). <https://doi.org/10.1002/CLT2.70040>
37. Dias de Castro, E., Pinhal, A. L., Bragança, M., Parente Freixo, J., & Martinho, A. (2024). Hereditary angioedema with normal C1-inhibitor: Clinical and genetic characterization of 15 Portuguese unrelated families. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology : Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. <https://doi.org/10.1016/J.ANAI.2024.01.027>
38. Dickeson, S. K., Kumar, S., Sun, M. fu, Litvak, M., He, T. Z., Phillips, D. R., Roberts, E. T., Feener, E. P., Law, R. H. P., & Gailani, D. (2024). A mechanism for hereditary angioedema caused by a methionine-379-to-lysine substitution in kininogens. *Blood*, *143*(7), 641–650. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2023022254>
39. Duan, Q. L., Binkley, K., & Rouleau, G. A. (2009). Genetic analysis of Factor XII and bradykinin catabolic enzymes in a family with estrogen-dependent inherited angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *123*(4), 906–910. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.12.010>
40. Durmaz, M. S. B., & Sevimli, N. (2025). Attack frequency and associated factors in hereditary angioedema patients: a single-centre experience. *Postepy Dermatologii i Alergologii*, *42*(1), 75–82. <https://doi.org/10.5114/ADA.2024.144488>
41. Farkas, H., Dóczy, A., Szabó, E., Varga, L., & Csuka, D. (2021). Screening for Plasminogen Mutations in Hereditary Angioedema Patients. *Genes*, *12*(3). <https://doi.org/10.3390/GENES12030402>
42. Fijen, L. M., Vera, C., Buttgerit, T., Bonnekoh, H., Maurer, M., Magerl, M., & Weller, K. (2023). *Sensitivity to change and minimal clinically important difference of the angioedema control test*. <https://doi.org/10.1002/clt2.12295>

43. Fisch, S. A., Rundle, A. G., Neugut, A. I., & Freedberg, D. E. (2025). Worldwide Prevalence of Hereditary Angioedema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Archives of Allergy and Immunology*. <https://doi.org/10.1159/000543321>
44. Greve, J., Kinaciyan, T., Maurer, M., Dillenburger, B., Recke, A., Schöffl, C., Greve, J., Maurer, M., Recke, A., & Schöffl, C. (2022). Expert consensus on prophylactic treatment of hereditary angioedema the authors. *Allergo J Int*, *31*, 233–242. <https://doi.org/10.1007/s40629-022-00223-8>
45. Grivčeva-Panovska, V., Košnik, M., Korošec, P., Andrejević, S., Karadža-Lapić, L., & Rijavec, M. (2018). Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Macedonia: clinical characteristics, novel SERPING1 mutations and genetic factors modifying the clinical phenotype. *Annals of Medicine*, *50*(3), 269–276. <https://doi.org/10.1080/07853890.2018.1449959>
46. Grombirikova, H., Bily, V., Soucek, P., Kramarek, M., Hakl, R., Ballonova, L., Ravcukova, B., Ricna, D., Kozena, K., Kratochvilova, L., Sobotkova, M., Zachova, R., Kuklinek, P., Kralickova, P., Krcmova, I., Hanzlikova, J., Vachova, M., Krystufkova, O., Dankova, E., ... Freiberger, T. (2023). Systematic Approach Revealed SERPING1 Splicing-Affecting Variants to be Highly Represented in the Czech National HAE Cohort. *Journal of Clinical Immunology*, *43*(8), 1974. <https://doi.org/10.1007/S10875-023-01565-W>
47. Grumach, A. S., Riedl, M. A., Cheng, L., Jain, S., Nova Estepan, D., & Zanichelli, A. (2025). Hereditary angioedema diagnosis: Reflecting on the past, envisioning the future. *The World Allergy Organization Journal*, *18*(6), 101060. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2025.101060>
48. Grumach, A. S., Veronez, C. L., Csuka, D., & Farkas, H. (n.d.). *Angioedema Without Wheals: Challenges in Laboratorial Diagnosis*. *Front Immunol*. 2021 Dec 8;12:785736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.785736>
49. Guan, X., Sheng, Y., Liu, S., He, M., Chen, T., & Zhi, Y. (2024). Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: a systematic review. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *19*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1186/S13023-024-03265-Z/TABLES/4>
50. Guasch-Ferré, M., Zheng, Y., Ruiz-Canela, M., Hruby, A., Martínez-González, M. A., Clish, C. B., Corella, D., Estruch, R., Ros, E., Fitó, M., Dennis, C., Morales-Gil, I. M., Arós, F., Fiol, M., Lapetra, J., Serra-Majem, L., Hu, F. B., & Salas-Salvadó, J. (2016). Plasma acylcarnitines and risk of cardiovascular disease: effect of Mediterranean diet interventions. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *103*(6), 1408. <https://doi.org/10.3945/AJCN.116.130492>
51. *HAE*. (n.d.). Retrieved March 3, 2022, from <http://angioedema.lv>
52. *HAE International*. (n.d.). Retrieved August 3, 2024, from <https://haei.org/>
53. Hashimura, C., Kiyohara, C., Fukushi, J. I., Hirose, T., Ohsawa, I., Tahira, T., & Horiuchi, T. (2021). Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1-inhibitor (C1-INH) deficiency in Japan. In *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* (Vol. 76, Issue 11, pp. 3529–3534). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/all.15034>
54. Hintze, S., Möhl, B. S., Beyerl, J., Wulff, K., Wieser, A., Bork, K., & Meinke, P. (2022). Mutant plasminogen in hereditary angioedema is bypassing FXII/kallikrein to generate bradykinin. *Frontiers in Physiology*, *13*, 1090732. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1090732>
55. Holeček, M. (2023a). Aspartate-glutamate carrier 2 (citrin): a role in glucose and amino acid metabolism in the liver. *BMB Reports*, *56*(7), 385–391. <https://doi.org/10.5483/BMBRep.2023-0052>
56. Holeček, M. (2023b). Aspartic Acid in Health and Disease. *Nutrients*, *15*(18), 4023. <https://doi.org/10.3390/NU15184023>
57. Honda, D., Li, P. H., Jindal, A. K., Katelaris, C. H., Zhi, Y. X., Thong, B. Y. H., & Longhurst, H. J. (2024). Uncovering the true burden of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency: A focus on the Asia-Pacific region. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *153*(1), 42–54. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.09.039>
58. Honda, D., Ohsawa, I., Mano, S., Rinno, H., Tomino, Y., & Suzuki, Y. (2021). Cut-off value of C1-inhibitor function for the diagnosis of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Intractable and Rare Diseases Research*, *10*(1), 42–47. <https://doi.org/10.5582/IRDR.2020.03099>

59. Hu, S., He, W., & Wu, G. (2022). Hydroxyproline in animal metabolism, nutrition, and cell signaling. *Amino Acids*, 54(4), 513–528. <https://doi.org/10.1007/s00726-021-03056-x>
60. Hyung, H. L., Do, J. K., Hyung, J. A., Jun, Y. H., & Se, W. S. (2004). Crystal structure of T-protein of the glycine cleavage system: Cofactor binding, insights into H-protein recognition, and molecular basis for understanding nonketotic hyperglycinemia. *Journal of Biological Chemistry*, 279(48), 50514–50523. <https://doi.org/10.1074/jbc.M409672200>
61. Iwamoto, H., Okihara, M., Akashi, I., Kihara, Y., Konno, O., Kawachi, S., Sunamura, M., & Sugimoto, M. (2022). Metabolomic Profiling of Plasma, Urine, and Saliva of Kidney Transplantation Recipients. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22). <https://doi.org/10.3390/IJMS232213938>
62. Jacobs, J., & Neeno, T. (2021). The importance of recognizing and managing a rare form of angioedema: hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Postgraduate Medicine*, 133(6), 639–650. <https://doi.org/10.1080/00325481.2021.1905364>
63. Jans, J. J., Broeks, M. H., & Verhoeven-Duif, N. M. (2022). *Metabolomics in diagnostics of inborn metabolic disorders*. *Current Opinion in Systems Biology*. 2022;29:100409. <https://doi.org/10.1016/j.coisb.2021.100409>
64. Jiang, L., Dai, C., Duan, S., Wang, T., Xie, C., Zhang, L., Ye, Z., Ma, X., & Shi, Y. (2025). Correction To: Uncovering a novel SERPING1 pathogenic variant: insights into the aggregation of C1-INH in hereditary angioedema. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 20(1), 52. <https://doi.org/10.1186/S13023-025-03572-Z>
65. Kanepa, A., Fan, J., Rots, D., Vaska, A., Anson, L., Briviba, M., Klovins, J., Kurjane, N., & Klavins, K. (2024). Exploring disease-specific metabolite signatures in hereditary angioedema patients. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/FIMMU.2024.1324671>
66. Kaplan, A. P., & Maas, C. (2017). The search for biomarkers in hereditary angioedema. In *Frontiers in Medicine* (Vol. 4, Issue NOV). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00206>
67. Kertz, S., Bigda-Peyton, J., & Bjorgvinsson, T. (2013). Validity of the generalized anxiety disorder-7 scale in an acute psychiatric sample. *Clinical Psychology and Psychotherapy*, 20(5), 456–464. <https://doi.org/10.1002/cpp.1802>
68. Kikuchi, G., Motokawa, Y., Yoshida, T., & Hiraga, K. (2008). Glycine cleavage system: reaction mechanism, physiological significance, and hyperglycinemia. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, 84(7), 246–263. <https://doi.org/10.2183/PJAB.84.246>
69. Kulthanan, K., Chularojanamontri, L., Rujitharanawong, C., Weerasubpong, P., Maurer, M., & Weller, K. (2019). Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change. *Health and Quality of Life Outcomes*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/S12955-019-1229-3>
70. Kyrle, P. A., & Eichinger, S. (2024). Hereditary angioedema: beyond swelling. *Blood*, 144(4), 354–355. <https://doi.org/10.1182/blood.2024024958>
71. Langrock, T., & Hoffmann, R. (2019). Analysis of Hydroxyproline in Collagen Hydrolysates. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 2030, 47–56. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-9639-1_5
72. Launay, D., Bouillet, L., Boccon-Gibod, I., Trumbic, B., Gobert, D., & Fain, O. (2023). Hereditary angioedema and its new treatments: An update. *Revue de Medecine Interne*, 44(7), 344–353. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2023.01.020>
73. Leibovich-Nassi, I., & Reshef, A. (2021). The Enigma of Prodromes in Hereditary Angioedema (HAE). In *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* (Vol. 61, Issue 1, pp. 15–28). Springer. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08839-4>
74. Leiherer, A., Muendlein, A., Saely, C. H., Laaksonen, R., Fraunberger, P., & Drexler, H. (2024). Ceramides improve cardiovascular risk prediction beyond low-density lipoprotein cholesterol. *European Heart Journal Open*, 4(1), oeae001. <https://doi.org/10.1093/EHJOPEN/OEAE001>

75. Lewerenz, J., Hewett, S. J., Huang, Y., Lambros, M., Gout, P. W., Kalivas, P. W., Massie, A., Smolders, I., Methner, A., Pergande, M., Smith, S. B., Ganapathy, V., & Maher, P. (2013). The Cystine/Glutamate Antiporter System xc⁻ in Health and Disease: From Molecular Mechanisms to Novel Therapeutic Opportunities. *Antioxidants & Redox Signaling*, *18*(5), 522. <https://doi.org/10.1089/ARS.2011.4391>
76. Li, H. H. (2020). Hereditary angioedema: Long-term prophylactic treatment. *Allergy and Asthma Proceedings*, *41*, S35–S37. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200092>
77. Lindstrom, H. (2024). *Metabolomics: Open Access Commentary Metabolomics as a Tool for Identifying Novel Biomarkers in Neurodegenerative Diseases*. <https://doi.org/10.37421/2153-0769.2024.14.396>
78. Longhurst, H., & Cicardi, M. (2012). Hereditary angio-oedema. In *The Lancet* (Vol. 379, Issue 9814, pp. 474–481). Elsevier B.V. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60935-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60935-5)
79. Longhurst, H. J., Tarzi, M. D., Ashworth, F., Bethune, C., Cale, C., Dempster, J., Gompels, M., Jolles, S., Seneviratne, S., Symons, C., Price, A., & Edgar, D. (2015). C1 inhibitor deficiency: 2014 United Kingdom consensus document. *Clinical and Experimental Immunology*, *180*(3), 475–483. <https://doi.org/10.1111/CEI.12584>
80. López Lera, A. (2021). Pathophysiology and underlying mechanisms in hereditary angioedema. *Balkan Medical Journal*, *38*(2), 82–88. <https://doi.org/10.4274/BALKANMEDJ.GALENOS.2020.2020.10.166>
81. Lumry, W. R., & Settupane, R. A. (2020). Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy and Asthma Proceedings*, *41*(6), S8–S13. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200050>
82. Lyons, J. J., Farkas, H., Germenis, A. E., Rijavec, M., Smith, T. D., & Valent, P. (2023). Genetic Variants Leading to Urticaria and Angioedema and Associated Biomarkers. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, *11*(8), 2286–2301. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.05.031>
83. Magerl, M., Doumoulakis, G., Kalkounou, I., Weller, K., Church, M. K., Kreuz, W., & Maurer, M. (2014). Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clinical and Experimental Dermatology*, *39*(3), 298–303. <https://doi.org/10.1111/ced.12285>
84. Magerl, M., Martinez-Saguer, I., Schauf, L., Pohl, S., & Brendel, K. (2023). The current situation of hereditary angioedema patients in Germany: results of an online survey. *Frontiers in Medicine*, *10*. <https://doi.org/10.3389/FMED.2023.1274397/FULL>
85. Magerl, M., Riedl, M. A., Arruda, L. K., Bauer, A., Berardi, A., Bernstein, J. A., Bouillet, L., Buckland, M., Buttgereit, T., Cohn, D. M., Craig, T., Criado, R. F., Du-Thanh, A., Fain, O., Gonçalo, M., Greve, J., Grumach, A. S., Guilarte, M., Katelaris, C., ... Maurer, M. (2025). Global frequency, diagnosis, and treatment of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. Global*, *4*(3). <https://doi.org/10.1016/J.JACIG.2025.100446>
86. Mak, H. W. F., Wong, J. C. Y., So, S. W. M., Lam, D. L. Y., Weller, K., Maurer, M., & Li, P. H. (2024). Validation and correlations of the Angioedema Activity Score (AAS), Angioedema Quality of Life (AE-QoL) questionnaire, and Angioedema Control Test (AECT) in Chinese patients with angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. Global*, *3*(4), 100295. <https://doi.org/10.1016/j.jacig.2024.100295>
87. Manning, M. E. (2020). Hereditary angioedema: Differential diagnosis, diagnostic tests, and family screening. *Allergy and Asthma Proceedings*, *41*(6), S22–S25. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200062>
88. Mathur, D., Liao, C., Lin, W., La Ferlita, A., Alaimo, S., Taylor, S., Zhong, Y., Iacobuzio-Donahue, C., Ferro, A., & Xavier, J. B. (2023). The Ratio of Key Metabolic Transcripts Is a Predictive Biomarker of Breast Cancer Metastasis to the Lung. *Cancer Research*, *83*(20), 3478–3491. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-23-0153>

89. Maurer, M., Magerl, M., Betschel, S., Aberer, W., Ansotegui, I. J., Aygören-Pürsün, E., Banerji, A., Bara, N. A., Boccon-Gibod, I., Bork, K., Bouillet, L., Boysen, H. B., Brodzki, N., Busse, P. J., Bygum, A., Caballero, T., Cancian, M., Castaldo, A., Cohn, D. M., ... Craig, T. (2022). The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema — The 2021 revision and update. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 77(7), 1961–1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>
90. McBean, G. J., & Flynn, J. (2001). Molecular mechanisms of cystine transport. *Biochemical Society Transactions*, 29(Pt 6), 717. <https://doi.org/10.1042/0300-5127:0290717>
91. Mendivil, J., Murphy, R., de la Cruz, M., Janssen, E., Boysen, H. B., Jain, G., Aygören-Pürsün, E., Hirji, I., & Devercelli, G. (2021). Clinical characteristics and burden of illness in patients with hereditary angioedema: findings from a multinational patient survey. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/S13023-021-01717-4>
92. Mordaunt, D., Cox, D., & Fuller, M. (2020). *Metabolomics to Improve the Diagnostic Efficiency of Inborn Errors of Metabolism*. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb 11;21(4):1195. <https://doi.org/10.3390/ijms21041195>
93. Mormile, I., Suffritti, C., & Bova, M. (2025). Exploring the management of recurrent angioedema caused by different mechanisms. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 25(1). <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000001047>
94. MOXIE. (n.d.). Retrieved June 3, 2022, from <https://moxie-gmbh.de>
95. Muna, N. D., Ahmed, T. A., Madaka, S. K., Nimer, T. Z., Hamdan, S. I., Ghaith, S. N., Alshaer, T. J., & Naqib, M. (2024). Hereditary Angioedema With a Normal Complement Level. *Cureus*, 16(1). <https://doi.org/10.7759/CUREUS.52291>
96. Nordenfelt, P., Nilsson, M., Björkander, J., Mallbris, L., Lindfors, A., & Wahlgren, C. F. (2016). Hereditary angioedema in swedish adults: Report from the national cohort. *Acta Dermato-Venereologica*, 96(4), 540–545. <https://doi.org/10.2340/00015555-2274>
97. Obtulowicz, K., Książek, T., Bogdali, A., Dyga, W., Czarnobilska, E., & Juchacz, A. (2021). Genetic variants of SERPING1 gene in Polish patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Central European Journal of Immunology*, 45(3), 301–309. <https://doi.org/10.5114/CEJI.2020.101252>
98. Pagnier, A., Dermesropian, A., Kevorkian-Verguet, C., Bourgoïn-Heck, M., Hoarau, C., Reumaux, H., Nugues, F., Audouin-Pajot, C., Blanc, S., Carbasse, A., Jurquet, A. L., Voidey, M., Villedieu, M., Bouillet, L., & Boccon-Gibod, I. (2024). Hereditary angioedema in children: Review and practical perspective for clinical management. *Pediatric Allergy and Immunology: Official Publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*, 35(12). <https://doi.org/10.1111/PAI.14268>
99. Parsopoulou, F., Loules, G., Zamanakou, M., Csuka, D., Szilagyi, A., Kompoti, M., Porebski, G., Psarros, F., Magerl, M., Valerieva, A., Staevska, M., Obtulowicz, K., Maurer, M., Speletas, M., Farkas, H., & Germentis, A. E. (2022). Searching for Genetic Biomarkers for Hereditary Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency (C1-INH-HAE). *Frontiers in Allergy*, 3. <https://doi.org/10.3389/FALGY.2022.868185>
100. Patel, G., & Pongracic, J. A. (2019). Hereditary and acquired angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, 40(6), 441–445. <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4267>
101. Polai, Z., Kajdacs, E., Cervenak, L., Balla, Z., Benedek, S., Varga, L., & Farkas, H. (2023). C1-inhibitor/C1-inhibitor antibody complexes in acquired angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 18(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S13023-023-02625-5/FIGURES/2>
102. Proper, S. P., Lavery, W. J., & Bernstein, J. A. (2020). Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy and Asthma Proceedings*, 41(6), S3–S7. <https://doi.org/10.2500/AAP.2020.41.200040>

103. Qiu, S., Cai, Y., Yao, H., Lin, C., Xie, Y., Tang, S., & Zhang, A. (2023). Small molecule metabolites: discovery of biomarkers and therapeutic targets. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023 8:1, 8(1), 1–37. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01399-3>
104. Radojicic, C., & Anderson, J. (2024). Hereditary angioedema with normal C1 esterase inhibitor: Current paradigms and clinical dilemmas. *Allergy and Asthma Proceedings*, 45(3), 147–157. <https://doi.org/10.2500/aap.2024.45.240010>
105. Razak, M. A., Begum, P. S., Viswanath, B., & Rajagopal, S. (2017). Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1716701. <https://doi.org/10.1155/2017/1716701>
106. Ren, Z., Zhao, S., Li, T., Wedner, H. J., & Atkinson, J. P. (2023). Insights into the pathogenesis of hereditary angioedema using genetic sequencing and recombinant protein expression analyses. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 151(4), 1040-1049.e5. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2022.11.027>
107. Reshef, A., Buttgerit, T., Betschel, S. D., Caballero, T., Farkas, H., Grumach, A. S., Hide, M., Jindal, A. K., Longhurst, H., Peter, J., Riedl, M. A., Zhi, Y., Aberer, W., Abuzakouk, M., Al Farsi, T., Al Sukaiti, N., Al-Ahmad, M., Altrichter, S., Aygören-Pürsün, E., ... Maurer, M. (2024). Definition, acronyms, nomenclature, and classification of angioedema (DANCE): AAAAI, ACAAI, ACARE, and APAAACI DANCE consensus. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 154(2), 398-411.e1. <https://doi.org/10.1016/J.JACI.2024.03.024>
108. Reshef, A., Prematta, M. J., & Craig, T. J. (2013). Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: Results of three recent surveys. *Allergy and Asthma Proceedings*, 34(3), 261–266. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3663>
109. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., & Rehm, H. L. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine*, 17(5), 405–424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>
110. Ritter, A. M. V., Silva, S., de Paula, R., Senra, J., Carvalho, F., Ribeiro, T., & Valle, S. O. R. (2024). A real-world study of hereditary angioedema patients due to C1 inhibitor deficiency treated with danazol in the Brazilian Public Health System. *Frontiers in Medicine*, 11, 1343547. <https://doi.org/10.3389/FMED.2024.1343547/FULL>
111. Roche, O., Blanch, A., Caballero, T., Sastre, N., Callejo, D., & López-Trascasa, M. (2005). Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: Patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 94(4), 498–503. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)61121-0](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)61121-0)
112. Rozevska, M., Kanepa, A., Purina, S., Gailite, L., Nartisa, I., Farkas, H., Rots, D., & Kurjane, N. (2024). Hereditary or acquired? Comprehensive genetic testing assists in stratifying angioedema patients. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s13223-024-00889-5>
113. Šamec, N., Krapež, G., Skubic, C., Jovčevska, I., & Videtič Paska, A. (2025). From Biomarker Discovery to Clinical Applications of Metabolomics in Glioblastoma. *Metabolites*, 15(5), 295. <https://doi.org/10.3390/METABO15050295>
114. Santacroce, R., D'Andrea, G., Maffione, A. B., Margaglione, M., & d'Apolito, M. (2021). The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review. *Journal of Clinical Medicine*, 10(9). <https://doi.org/10.3390/jcm10092023>
115. Sarkar, A., Nwagwu, C., & Craig, T. (2023). Hereditary Angioedema: A Disease Often Misdiagnosed and Mistreated. *Primary Care - Clinics in Office Practice*, 50(2), 295–303. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2022.11.005>
116. Schmaier, A. H., McCarty, O., Maurer, M., Bygum, A., Busse, P., & Caballero, T. (2017). Disease Severity, Activity, impact, and Control and How to Assess Them in Patients with Hereditary Angioedema. *Article*, 4, 1. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00212>

117. Schöffl, C., Haas, A., Herrmann, M., & Aberer, W. (2021). The crux of C1-INH testing in everyday lab work. *Journal of Immunological Methods*, 497. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113109>
118. Schöffl, C., Wiednig, M., Koch, L., Blagojevic, D., Duschet, P., Hawranek, T., Kinaciyan, T., Öllinger, A., & Aberer, W. (2019). Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*, 17(4), 416–423. <https://doi.org/10.1111/ddg.13815>
119. Schönig, S., Recke, A., Hirose, M., Ludwig, R. J., & Seeger, K. (2013). Metabolite analysis distinguishes between mice with epidermolysis bullosa acquisita and healthy mice. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/1750-1172-8-93>
120. Sharma, J., Jindal, A. K., Banday, A. Z., Kaur, A., Rawat, A., Singh, S., & Longhurst, H. (2021). Pathophysiology of Hereditary Angioedema (HAE) Beyond the SERPING1 Gene. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 60(3), 305–315. <https://doi.org/10.1007/S12016-021-08835-8>
121. Sharma, R., Basu, S., Tyagi, R., Siniah, S., Barman, P., Sil, A., Machhua, S., Chawla, S., Pandiarajan, V., Pilania, R. K., Sharma, S., Dhaliwal, M., Suri, D., Rawat, A., Kumaran, S. M., Dogra, S., Singh, S., & Jindal, A. K. (2025). Quality of life in patients with hereditary angioedema correlates with angioedema control: Our experience at Chandigarh, India. *Asia Pacific Allergy*, 15(1), 1–6. <https://doi.org/10.5415/APALLERGY.0000000000000172>
122. Singh, U., & Bernstein, J. A. (2022). Determining biomarkers for evaluation and diagnosis of hereditary angioedema. *Clinical and Translational Allergy*, 12(10). <https://doi.org/10.1002/clt2.12202>
123. Sinnathamby, E. S., Issa, P. P., Roberts, L., Norwood, H., Malone, K., Vemulapalli, H., Ahmadzadeh, S., Cornett, E. M., Shekoochi, S., & Kaye, A. D. (2023). Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. *Advances in Therapy*, 40(3), 814–827. <https://doi.org/10.1007/s12325-022-02401-0>
124. Smith-Byrne, K., Cerani, A., Guida, F., Zhou, S., Agudo, A., Aleksandrova, K., Barricarte, A., Barranco, M. R., Bochers, C. H., Gram, I. T., Han, J., Amos, C. I., Hung, R. J., Grankvist, K., Nøst, T. H., Imaz, L., Chirlaque-López, M. D., Johansson, M., Kaaks, R., Richards, J. B. (2022). Circulating Isovalerylcarnitine and Lung Cancer Risk: Evidence from Mendelian Randomization and Prediagnostic Blood Measurements. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 31(10), 1966–1974. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-1033>
125. Speletas, M., Boukas, K., Papadopoulou-Alataki, E., Tsitsami, E., & Germenis, A. E. (2009). Hereditary angioedema in Greek families caused by novel and recurrent mutations. *Human Immunology*, 70(11), 925–929. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2009.08.010>
126. Szabó, E., Csuka, D., Andrási, N., Varga, L., Farkas, H., & Szilágyi, Á. (2022). Overview of SERPING1 Variations Identified in Hungarian Patients With Hereditary Angioedema. *Frontiers in Allergy*, 3, 836465. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.836465>
127. Trifonova, O. P., Maslov, D. L., Balashova, E. E., & Lokhov, P. G. (2023). Current State and Future Perspectives on Personalized Metabolomics. *Metabolites*, 13(1), 67. <https://doi.org/10.3390/METABO13010067>
128. Ulmer, C. Z., Maus, A., Hines, J., & Singh, R. (2021). Challenges in Translating Clinical Metabolomics Data Sets from the Bench to the Bedside. *Clinical Chemistry*, 67(12), 1581. <https://doi.org/10.1093/CLINCHEM/HVAB210>
129. Uminski, K., Betschel, S., & Goodyear, D. (2025). Hereditary angioedema. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 197(15), E417–E418. <https://doi.org/10.1503/CMAJ.241815>
130. Vanya, M., Watt, M., Shahraz, S., Kosmas, C. E., Rhoten, S., Costa-Cabral, S., Menauthoril, J., Devercelli, G., & Weller, K. (2023). Content validation and psychometric evaluation of the Angioedema Quality of Life Questionnaire for hereditary angioedema. *Journal of Patient-Reported Outcomes*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/S41687-023-00576-W>

131. Vatsiou, S., Zamanakou, M., Loules, G., Psarros, F., Parsopoulou, F., Csuka, D., Valerieva, A., Staevska, M., Porebski, G., Obtulowicz, K., Magerl, M., Maurer, M., Speletas, M., Farkas, H., & Germenis, A. E. (2020). A novel deep intronic SERPING1 variant as a cause of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergology International*, 69(3), 443–449. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.12.009>
132. Veronez, C. L., Csuka, D., Sheikh, F. R., Zuraw, B. L., Farkas, H., & Bork, K. (2021). The Expanding Spectrum of Mutations in Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 9(6), 2229–2234. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2021.03.008>
133. Wang, & Zhi. (2022). Altered Urinary Metabolomics in Hereditary Angioedema. *Metabolites*, 12(11). <https://doi.org/10.3390/METABO12111140>
134. Weller, K., Donoso, T., Magerl, M., Aygören-Pürsün, E., Staubach, P., Martinez-Saguer, I., Hawro, T., Altrichter, S., Krause, K., Siebenhaar, F., Metz, M., Zuberbier, T., Freier, D., & Maurer, M. (2020). Validation of the Angioedema Control Test (AECT)-A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 8(6), 2050-2057.e4. <https://doi.org/10.1016/J.JAIP.2020.02.038>
135. Wentzel, N., Panieri, A., Ayazi, M., Ntshalintshali, S. D., Pourpak, Z., Hawarden, D., Potter, P., Levin, M. E., Fazlollahi, M. R., & Peter, J. (2019). Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *The World Allergy Organization Journal*, 12(9). <https://doi.org/10.1016/J.WAOJOU.2019.100049>
136. Wilkerson, R. G., & Moellman, J. J. (2022). Hereditary Angioedema. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 40(1), 99–118. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.09.002>
137. Wilkerson, R. G., & Moellman, J. J. (2023). Hereditary Angioedema. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 43(3), 533–552. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2022.10.012>
138. Wood, J., Smith, S. J., Castellanos-Uribe, M., Lourdasamy, A., May, S. T., Barrett, D. A., Grundy, R. G., Kim, D. H., & Rahman, R. (2024). Metabolomic characterisation of the glioblastoma invasive margin reveals a region-specific signature. *Heliyon*, 11(1). <https://doi.org/10.1016/J.HELIYON.2024.E41309>
139. Wu, G., Bazer, F. W., Burghardt, R. C., Johnson, G. A., Kim, S. W., Knabe, D. A., Li, P., Li, X., McKnight, J. R., Satterfield, M. C., & Spencer, T. E. (2011). Proline and hydroxyproline metabolism: Implications for animal and human nutrition. *Amino Acids*, 40(4), 1053–1063. <https://doi.org/10.1007/s00726-010-0715-z>
140. Wu, J., Tang, X., Zhou, N., Wang, X., Liu, P., Zhang, Z., Zhang, S., & Zhi, Y. (2024). Study of Urinary Protein Biomarkers in Hereditary Angioedema. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology*, 35(5), 0. <https://doi.org/10.18176/jiaci.1032>
141. Wu, Z., Hou, Y., Dai, Z., Hu, C. A. A., & Wu, G. (2019). Metabolism, Nutrition, and Redox Signaling of Hydroxyproline. *Antioxidants & Redox Signaling*, 30(4), 674–682. <https://doi.org/10.1089/ARS.2017.7338>
142. Yamamoto, B., Honda, D., Ohsawa, I., Iwamoto, K., Horiuchi, T., Fukunaga, A., Maehara, J., Yamashita, K., & Hide, M. (2023). Burden of illness seen in hereditary angioedema in Japanese patients: Results from a patient reported outcome survey. *Intractable & Rare Diseases Research*, 12(1), 35. <https://doi.org/10.5582/IRDR.2022.01130>
143. Yang, H., & Zubarev, R. A. (2010). Mass spectrometric analysis of asparagine deamidation and aspartate isomerization in polypeptides. *Electrophoresis*, 31(11), 1764–1772. <https://doi.org/10.1002/ELPS.201000027>
144. Yu, X., & Long, Y. C. (2016). Crosstalk between cystine and glutathione is critical for the regulation of amino acid signaling pathways and ferroptosis. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep30033>
145. Zafra, H. (2022). Hereditary Angioedema: A Review. *Wisconsin Medical Journal*, 121(1), 48–53.

146. Zanichelli, A., Arcoleo, F., Barca, M. P., Borrelli, P., Bova, M., Cancian, M., Cicardi, M., Cillari, E., De Carolis, C., De Pasquale, T., Del Corso, I., Di Rocco, P. C., Guarino, M. D., Massaro, I., Minale, P., Montinaro, V., Neri, S., Perricone, R., Pucci, S., ... Zoli, A. (2015). A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. In *Orphanet Journal of Rare Diseases* (Vol. 10, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s13023-015-0233-x>
147. Zanichelli, A., Magerl, M., Longhurst, H., Fabien, V., & Maurer, M. (2013). *Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe*. <http://www.aaci-journal.com/content/9/1/29>
148. Zanichelli, A., Magerl, M., Longhurst, H. J., Aberer, W., Caballero, T., Bouillet, L., Bygum, A., Grumach, A. S., Botha, J., Andresen, I., & Maurer, M. (2018). Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: Findings from the Icatibant Outcome Survey. *Clinical and Translational Allergy*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13601-018-0229-4>
149. Zhang, H., Liu, S., Lin, C., Luo, S., Yang, L., Jin, Y., Zhu, L., & Wang, M. (2019). Compound heterozygous mutations Glu502Lys and Met527Thr of the FXII gene in a patient with factor XII deficiency. *Hematology (United Kingdom)*, 24(1), 420–425. <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1598679>
150. Zuraw, B. L., Bork, K., Bouillet, L., Christiansen, S. C., Farkas, H., Garmenis, A. E., Grumach, A. S., Kaplan, A., López-Lera, A., Magerl, M., Riedl, M. A., Adatia, A., Banerji, A., Betschel, S., Boccon-Gibod, I., Bova, M., Boysen, H. B., Caballero, T., Cancian, M., ... Maurer, M. (2025). Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: an Updated International Consensus Paper on Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 68(1). <https://doi.org/10.1007/S12016-025-09027-4>

Pateicības

Izsaku visdziļāko pateicību mana promocijas darba vadītājai *Dr. med.* profesorei Nataljai Kurjānei par iedrošinājumu un motivāciju uzsākt promocijas darba izstrādi, ieguldīto darbu promocijas darba tapšanas laikā, atbalstu, pacietību un nezaudēto ticību man pat brīžos, kad pašai tā zuda.

Izsaku dziļu pateicību promocijas darba zinātniskajām konsultantēm *Dr. med.* Lindai Gailītei un *Dr. med.* profesorei Heriettei Farkas par konstruktīviem padomiem, iesaisti zinātnisko publikāciju tapšanā un ieguldīto darbu promocijas darba izstrādes laikā. Īpaša pateicība *Dr. med.* Lindai Gailītei un Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskajai laboratorijai par ģenētisko izmeklējumu veikšanu un rezultātu interpretāciju.

Izsaku pateicību *Dr. med.* Dmitrijam Rotam par palīdzību promocijas darba uzsākšanas procesā, īpaši par idejām un padomiem, izvirzot darba hipotēzes. Dziļa pateicība par iesaisti ģenētisko izmeklējumu rezultātu interpretācijā un zinātnisko publikāciju tapšanā.

Izsaku pateicību Rīgas Tehniskās universitātes Biomateriālu un bioinženierijas institūtam, īpaši *Dr. med.* profesoram Kristapam Kļaviņam, par iespēju veikt metaboloma analīzi, nenovērtējamo atbalstu iegūto datu interpretācijā un par ieguldīto darbu zinātniskās publikācijas tapšanā.

Pateicos dr. Lāsmai Lapiņai un dr. Marijai Rozevscai par ieguldīto darbu zinātnisko publikāciju izstrādē.

Pateicos Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcai par iespēju un atbalstu promocijas darba izstrādē.

Pateicos Rīgas Stradiņa universitātei par atbalstu zinātnisko publikāciju tapšanā un iespēju publicēt darbus zinātniskos žurnālos.

Paldies arī iesaistītajiem pacientiem, kuri nesavtīgi veltīja savu laiku pētījumiem un zinātnes attīstībai.

No sirds pateicos saviem kolēģiem un draugiem par uzmundrinājumiem un atbalstu.

Vissirsnīgākā pateicība manai ģimenei, īpaši vecākiem, vīram Pēterim un bērniem Loretai, Oliveram un Odrijai par nenovērtējamu atbalstu, pacietību un mīlestību.

Pielikumi

Pirmā publikācija

Kanepa et al.
Allergy, Asthma & Clinical Immunology (2023) 19:28
<https://doi.org/10.1186/s13223-023-00783-6>

Allergy, Asthma & Clinical Immunology

RESEARCH

Open Access

National survey on clinical and genetic characteristics of patients with hereditary angioedema in Latvia



Adine Kanepa^{1*}, Inga Nartisa^{1,2}, Dmitrijs Rots^{1,2}, Linda Gailite¹, Henriette Farkas^{3†} and Natalja Kurjane^{1,4†}

Abstract

Background Hereditary angioedema (HAE) is a rare and life-threatening inborn error of immunity. HAE is mostly caused by pathogenic variations in the serine protease inhibitor gene 1 (*SERPING1*), leading to deficient or dysfunctional C1-inhibitor (C1-INH), overproduction of bradykinin, and development of recurrent subcutaneous and/or submucosal oedema. The prevalence of HAE is 1 in 50,000 – 100,000 people worldwide. We aimed to describe the clinical features and genetic spectrum of hereditary angioedema with C1-INH deficiency (C1-INH-HAE) in Latvia.

Methods All patients from Latvia diagnosed with HAE (types I/II) from 2006 to March 2022 were included in the study. Laboratory tests and clinical data were analysed, and genetic tests with Sanger sequencing and whole genome sequencing were performed.

Results The study identified 10 C1-INH-HAE patients (nine females, one male) from eight families. The point prevalence of HAE in Latvia is 0.53 per 100 000 inhabitants. Of all patients, seven (70%) had HAE type I and three (30%) had HAE type II. The median age of patients was 54 years and the median age at onset of symptoms was 15 years. A significant delay (median 20.5 years) until diagnosis was observed, and 60% of patients had a positive family history of angioedema. All HAE patients have been hospitalised a median two times during their lifetime. Skin (100%), abdominal (80%), and airway (80%) oedema were the most frequent symptoms. Triggering factors (60%) and prodromal symptoms (90%) were referred. Attacks were severe in 50% of patients, moderate in 10%, and mild in 40%. Pathogenic variations of *SERPING1* were identified in eight patients (six families), confirming the diagnosis molecularly. In two patients (two families), no pathogenic variations in the genes were found even after whole genome sequencing.

Conclusions Current data shows a significant delay and clear underdiagnosis of HAE in Latvia. Higher awareness and better information and communication between doctors would improve the diagnosis and management of HAE; as would screening of family members, patients with recurrent angioedema unresponsive to antihistamines and glucocorticoids, and patients with recurrent episodes of severe, unexplained abdominal pain.

Keywords Hereditary angioedema, C1-inhibitor deficiency, *SERPING1* gene

[†]Henriette Farkas and Natalja Kurjane have contributed equally to this work

*Correspondence:

Adine Kanepa
 adine.kanepa@gmail.com

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s) 2023. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, life-threatening, autosomal dominant inborn error of immunity [1, 2]. There are 3 types of HAE: type I (85%), II (15%), and n-C1-INH HAE, which can be distinguished by levels and functional activity of a C1-INH (Table 1) [2–4]. The prevalence of HAE is 1 in 50,000–100,000 people worldwide [1].

Clinically, HAE is characterised by recurrent episodes of nonpruritic, nonpitting subcutaneous and/or submucosal oedema lasting for 2–5 days, involving mostly the extremities, face, upper airway, and gastrointestinal tract [2, 3, 6, 7]. Laryngeal oedema occurs in 50% of patients and is the most serious complication, which can become life threatening [7]. Patients may have complaints of severe abdominal pain, mimicking acute abdomen and leading to unnecessary surgery [6, 8]. Patients may also report a transient tingling feeling of pressure and pain in the extremities or urogenital pain caused by vascular congestion [6]. Fluid shifts into the interstitial space or peritoneal cavity can cause hypotension and tachycardia [6].

Symptoms usually begin in childhood, worsen at puberty, and become more severe during adolescence. The frequency of attacks varies from weekly episodes to one episode over several years [3]. Attacks of HAE may be spontaneous or triggered by trauma, surgical or dental procedures, emotional stress, menstruation, infection, oestrogen replacement therapies or angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) [9]. Up to 50% of HAE attacks may be preceded by a prodrome, including fatigue, tightness, tingling, dizziness, malaise, irritability, anxiety, muscle aches and weakness, nausea, and typical rash of HAE (*erythema marginatum*) [3, 6, 10].

Although most HAE patients have a positive family history of angioedema, approximately 25% are due to spontaneous mutations [2, 7, 11].

C1-INH-HAE (types I and II) are mainly caused by pathogenic variations of *SERPING1* that results in deficient or dysfunctional C1-INH, kinin, and/or contact system dysregulation, leading to overproduction of bradykinin, localised vasodilatation, vascular leakage, and the development of massive local oedema [1, 2, 11].

The diagnosis of HAE should be considered in patients with recurrent swelling episodes not responsive to antihistamines or glucocorticoids, unclear abdominal pain episodes, and positive family history of HAE [3].

Most patients with C1-INH-HAE have low complement C4 levels, low C1-INH functional activity, and low (HAE type I) or normal C1-INH level (HAE type II) [12].

HAE management includes treatment of HAE attacks, long-term prophylaxis, and short-term prophylaxis [3, 13, 14]. Long-term prophylaxis should be considered in symptomatic patients whose condition is not controlled with optimal on-demand treatment [3, 13]. Short-term prophylaxis is used to prevent angioedema episodes before and after predictable risk factors [3, 13].

This was the first ever nationwide survey on HAE in Latvia. We aimed to describe the clinical features and genetic spectrum of C1-INH-HAE in Latvia, as data on HAE in the Baltic States have so far not been available.

Materials and methods

Patients

As of June 2020, we had sparse data on the prevalence of HAE in Latvia. A survey was initiated among local HAE experts (allergists and immunologists) and among physicians from other disciplines who were known to be aware of HAE (dermatologists, paediatricians, general practitioners, and others). Doctors were contacted via email or phone call and requested to participate in a short survey concerning HAE patients identified by them. To inform the population of Latvia about HAE and its clinical diagnostics and treatment, the national HAE website was created and information about the disease was distributed in Internet media [15]. Patients diagnosed with C1-INH-HAE in Latvia from 2006 to March 2022 were included in the study. Diagnosis of HAE was based on personal and family history of angioedema, and on complement C4 levels, C1-INH levels, C1-INH functional activity, and genetic findings according to the global WAO/EAACI guideline definition 2021 [5].

Latvian population

Data on demographic characteristics of the Latvian general population were collected from the Central Statistical Bureau of Latvia (March 2022) [16]. The point prevalence was expressed as alive patients per 100,000 inhabitants at a particular point in time (March 2022).

Data collection

We asked for the following data for each patient: gender, initials, date of birth, date of diagnosis. C4 level, C1-INH level, and C1-INH functional activity we determined from peripheral blood serum. Existing patient data

Table 1 Typical diagnostic laboratory profile of HAE patients (5)

	C1-INH concentration	C1-INH function	C4 protein level
Type I HAE	Low	Low	Low
Type II HAE	Normal/high	Low	Low
n-C1-INH HAE	Normal	Normal	Normal

were collected from medical records regarding the onset of symptoms, age at diagnosis, and diagnostic delay. Independent families were identified, and the first diagnosed member of a family was considered the index patient. Only patients who were alive at the time of data analysis were included. The term “patients with a positive family history” was defined as more than one affected person in the family. The term “patient without a family history” was defined as the patient being the sole individual in the family with HAE. Only a bradykinin B2 receptor-antagonist (icatibant) and fresh frozen plasma are currently available in Latvia for the treatment of HAE attacks. The term “hospitalization” was defined as HAE-related emergency department visits or hospitalizations with the corresponding diagnosis.

Ethics

The study was approved by the Latvian Central Medical Ethics Committee (No. 01–29.1/2878, approved on 03/06/2020) and conforms to the principles of the Declaration of Helsinki. All data were anonymised before statistical analysis. All patients or their legal representatives have signed informed consent.

Laboratory methods

C4 and C1-INH levels were quantified using nephelometry by Atellica NEPH 630 System (Siemens) with N Antiserum to Human C1-Inhibitor as the reagent. C1-INH functional activity was measured using a chromogenic assay by Sysmex CS 2500 (Siemens) with Berichrom C1-Inhibitor as the reagent. Results were normalised as percentage of normal value (C4 normal range 0.12–0.36 g/L; functional C1-INH normal range 70–130%; C1-INH level normal range 0.21–0.39 g/L). C4 level, C1-INH level, and functional activity were performed in Pauls Stradins Clinical University Hospital Joint Laboratory.

Diagnosis of C1-INH-HAE

Patients were diagnosed as C1-INH-HAE type I, when C4, C1-INH level and functional activity were below normal range, and as type II when C1-INH level was normal, but C4 and C1-INH functional activity were below normal range.

Genetic testing

Different range genetic testing was performed to test genetic variations of *SERPING1*. Firstly, Sanger sequencing of the gene coding part (using primers from published manuscript with Big Dye Terminator kit 3.0 following manufacturer protocol) was conducted [17–19]. For two cases, exome sequencing (performed using Twist Bioscience reagents at CeGaT medical

laboratory) analysis of the single nucleotide variation and copy number variation (CNV) in *SERPING1* were done. In negative two cases, whole genome sequencing was performed at CeGaT medical laboratory, followed by structural intronic variation in *SERPING1*. Pathogenicity of identified variants was checked in the ClinVar database, or if not reported, pathogenicity was observed following American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) criteria [20].

Statistical analysis

All data were analysed using Microsoft Office Excel and IBM SPSS Statistics for Windows Version 23. Data related to demographic and clinical indicators were analysed using descriptive statistics and parametric/nonparametric analysis, as appropriate. The point prevalence was expressed as live patients per 100000 inhabitants at a particular point in time (March 2022).

Results

The study identified 10 C1-INH-HAE patients (nine females, one male) from 2006 to March 2022, living in Latvia. According to the epidemiological data, in March 2022 the population was 1870400 inhabitants. The point prevalence of HAE in Latvia yielded 0.53 per 100000 inhabitants. The median age of patients was 54.0 years (IQR: 35–62, range 27–66, $n=10$) (Table 2).

Type of HAE, family history

Of the 10 C1-INH-HAE patients, seven (70%) had HAE type I and three (30%) had HAE type II.

C1q level (normal) and C1-INH autoantibodies (negative) were determined in two HAE type II patients without pathogenic variations in *SERPING1*.

A total of 10 patients were identified in eight unrelated families. Six patients (60%) had positive family history (Table 2). Timeline presentation of clinical characteristics and laboratory test results for each patient with HAE can be seen in Additional file 1: Figs. S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10.

Age at onset and at diagnosis

The median age at onset of symptoms was 15.0 years (IQR: 7–23, range 6–53 years, $n=10$); for females it was 16.0 years (IQR: 8–25, range 6–53 years, $n=9$), and for the male it was 6.0 years ($n=1$). The median age at diagnosis was 45.5 years (IQR: 26–52, range 19–56 years, $n=10$); for females it was 49.0 years (IQR: 25–52, range 19–56 years, $n=9$), and for the male it was 30.0 years ($n=1$). The median time duration to diagnosis was 20.5 years (IQR: 11–32, range 3–37 years, $n=10$); for females it was 17.0 years (IQR: 10–35, range 3–37 years, $n=9$), and for the male it was 24.0 years

Table 2 Demographic and clinical features of C1-INH-HAE patients

Demographic features and clinical patterns (n = 10)	Findings/years
Mean age, years	54
Gender	
Female	9
Male	1
HAE type	
Type I	7
Type II	3
Family history	
Yes	6
No	4
Median age at onset of symptoms, years	15.0 (range 6–53 years)
Median age at diagnosis, years	45.5 (range 19–56 years)
Median time from symptoms to diagnosis, years	20.5 (range 3–37 years)

(n = 1). No patients were biochemically diagnosed before onset of symptoms (Table 2).

Clinical manifestation

A summary of clinical manifestation is reported (Table 3).

During the previous year (2021), one patient had no attacks and nine had attacks of angioedema. Of those who had attacks, we received data on attack frequency. From nine patients, a median of 10 attacks were reported (IQR: 2–48, range 1–60, n = 9); females had median 29 attacks (IQR: 3–48, range 1–60, n = 8), and the male had one attack in the previous year. Females had a median 96 total sick days (IQR: 6–144, range 0–240, n = 9), and the male had 5 total sick days per year.

All 10 HAE patients have been hospitalised a median 2.0 times (IQR: 2–8, range 1–20, n = 10) during their lifetime.

Concerning redness in areas with skin angioedema, two patients had *erythema marginatum*.

Treatment

Patients were asked about treatment of HAE attacks. They also graded the treatment effect as none, poor, moderate, or very good (Table 4).

Patients were also asked about prophylactic treatment. They graded the treatment effect as none, poor, moderate, or very good. Fresh frozen plasma, antifibrinolytic agent (tranexamic acid), and attenuated androgens (danazol) are currently available in Latvia for long-term or short-term prophylaxis. (Table 5).

Timeline presentation of therapy for each patient with HAE can be seen in Additional file 1: Figs. S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10.

Table 3 Clinical features of HAE patients

Clinical features	Findings
Attacks per year since the diagnosis of HAE (n = 10)	
1–5	4
6–11	2
12–24	0
> 24	4
Frequency of attacks in the last 12 months ^a (n = 9)	
Mild	4
Moderate	1
Severe	4
Swelling location (n = 10)	
Skin	10
Lips	9
Tongue	8
Abdomen	8
Larynx	8
Urogenital area	3
Prodrome (n = 9)	
Tiredness	8
Paraesthesia/pain	8
Abdominal pain	8
Nausea	3
Erythema marginatum	2
Trigger factors (n = 6)	
Stress	4
Trauma	2
Surgical/dental manipulations	2
Infection	1
Menstruation	1

^a Severe—if the patient had experienced 12 or more attacks during the last 12 months, moderate—4–11 attacks, mild—1–3 attacks, and asymptomatic—no attacks

Table 4 Number of patients reporting certain acute treatments for HAE attacks

Treatment for HAE attacks	Patients	Effect
Bradykinin B2 receptor-antagonist (icatibant)	9	3
FFP	3	1
Opioids	2	1
NSAIDs	3	1
Glucocorticoids	8	0
Antihistamines	10	0

The median overall treatment effect was rated on a 4-point scale (no = 0, poor = 1, moderate = 2, and very good = 3)

FFP fresh frozen plasma, NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs

Table 5 Number of patients reporting certain treatments for prophylactic HAE treatment

Prophylactic treatment	Patients	Effect
FFP	3	1
Antifibrinolytic agent (tranexamic acid)	4	2
Attenuated androgen (danazol)	4	2

The median overall treatment effect was rated on a 4-step scale (no = 0, poor = 1, moderate = 2 and very good = 3)

FFP fresh frozen plasma

Genetic testing

Genetic testing was performed on 10 C1-INH-HAE patients in eight unrelated families. Pathogenic variations of *SERPINC1* were identified in eight (80%) patients (six families) with C1-INH-HAE, confirming the diagnosis

molecularly. Identified variants shown (Table 6). In two (20%) patients (two families) with C1-INH-HAE, no pathogenic variations in the genes were found even after whole genome sequencing. Family trees for each patient with HAE seen in Additional file 1: Figs. S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S8, S9, S10.

Discussion

Our nationwide study revealed an overall point prevalence of 0.53 per 100,000 inhabitants, which is lower than estimated in the literature (1 in 50,000–100,000 people worldwide) or other European studies (e.g., 1.54/100,000 in Sweden; 1.09/100,000 in Spain; 1.41/100,000 in Denmark; 1.54/100,000 in Italy; 1.55/100,000 in Austria) [1, 7, 11, 23–25]. Current data shows clear underdiagnosis of HAE in Latvia. Lack of awareness of HAE among physicians in Latvia, the intermittent nature of the symptoms, and non-specific signs of the disorder contribute to underdiagnosis [1]. The limited availability of C1-INH level and function assays in Latvia before 2021 may explain the low incidence of HAE, as well.

The percentage distribution of the data is only approximate due to the small study group.

In the study, we found that HAE was more common in females than males (90% vs. 10%). Accordingly, we confirmed that females have more frequent HAE attacks and more total sick days per year, which is similar to other reports [26, 27]. This might be explained by the fact that women are more likely to be symptomatic than men [27]. Perhaps women in Latvia also visit specialists more often, more persistently, and more patiently to clarify the

Table 6 Characteristics of the identified *SERPINC1* variants of HAE type I and II patients

Patient	Confirmed HAE type	Identified variant in <i>SERPINC1</i> (reference gene NM_000062.2), dbSNP	Found in n index individuals (n total)	Pathogenicity	Reported before ^a	Patient characteristics		
						Age	Gender	Attacks per 12 months
1	II	c.1396C>T,p.(Arg466Cys), rs28940870	1	Pathogenic	Not reported in ClinVar Mentioned in 12 manuscripts	63	Female	2
2	I	c.550G>A, p.(Gly184Arg), rs281875170	1	Pathogenic	Clinvar ID:79,144 Mentioned in 26 manuscripts	53	Female	48
3	I	c.1195C>T p.(Pro399Ser)	1	Pathogenic	Not reported in ClinVar (21,22)	55	Female	50
4	I	c.1312del, p.(Val438PhefsTer12)	1(2)	Likely pathogenic	Novel variant	34	Female	8
5	I	c.1249+4A>G, p.?	1(2)	Likely pathogenic	Novel variant	62	Female	10
6	I	c.1249+4A>G, p.?	1(2)	Likely pathogenic	Novel variant	35	Female	60
7	I	[GRCCh38]	1	Pathogenic	Novel variant	58	Female	48
8	I	chr11:g.57600729_57603011del	1	Pathogenic	Novel variant	32	Male	2

^a If available ClinVar ID, and references if reported in few manuscripts, according to Mastermind.genomenon.com data [Access 18.06.2021]

diagnosis of HAE. Because only one male was affected, exact comparisons between genders cannot be made.

HAE type I was more prevalent than type II (70% vs. 30%, respectively), which is slightly different from the literature data (85% vs. 15%, respectively), but still comparable because type I dominates type II [3]. To exclude the diagnosis of acquired angioedema, C1q level and C1-INH autoantibodies were determined in two HAE type II patients without pathogenic variations in *SERPING1*.

In our study, a total of 10 patients were identified in eight unrelated families. In six families, diagnoses were confirmed molecularly in two cases with one or more symptomatic relatives available for genetic investigation. In four cases there were no data about other symptomatic relatives and healthy relatives were not available for the study to confirm *de novo* inheritance. HAE has an autosomal dominant pattern of inheritance, although it is estimated that 20% to 25% of cases are the result of spontaneous mutations in persons with no positive family history of the disease [28]. A family history of swelling is an important part of the diagnostic evaluation of HAE, but not an absolute requirement. In Latvia, no routine screening tests are performed on family members, including grandparents, parents, siblings, children, and grandchildren of HAE patients, as recommended in guidelines [5]. Therefore, it is possible that several HAE patients are not identified, especially asymptomatic patients or those with mild attacks of HAE during their lifetime. This is likely also due to limited availability of C1-INH level and function assays in Latvia before 2021. Family members of a patients with HAE should be screened more widely and more actively, especially when there is no longer limited availability for examinations of HAE in Latvia.

The median diagnostic time in our study was 20.5 years. Zanichelli et al. studied HAE patients from 11 European countries (Austria, Brazil, Czech Republic, Denmark, France, Germany, Greece, Israel, Italy, Spain, and the United Kingdom) and found an overall median diagnostic delay of 2.6 years, ranging from 0.13 to 17.3 years [29]. Diagnostic delay in Latvia is not acceptable and is longer than the rest of Europe. Diagnostic delay can be due to the rareness of HAE or to symptoms are being mistaken for other diseases, such as histaminergic angioedema and other causes of abdominal pain, such as acute appendicitis. The determination of diagnostic delay is important because patients who are symptomatic but have not yet been correctly diagnosed with the condition will be given inappropriate treatment or no treatment. Furthermore, delayed diagnosis leads to unnecessary investigations and procedures with economic, social, and psychological burden. Patients with a positive family

history of HAE, if HAE had already been diagnosed in a family member, are less likely to experience diagnostic delay than patients without family history. Negative values in delay result from pre-symptomatic testing in some family members, as well as a shorter path to a correct diagnosis if symptoms have developed and are similar to those in a family member with HAE [23].

Forty percent of our patients reported more than 24 attacks in the previous year. There is no plasma-derived C1-INH in Latvia, which is currently the preferred long-term prophylaxis for the prevention of HAE attacks [5]. Only attenuated androgen (danazol and antifibrinolytic agent (tranexamic acid) are available in Latvia for long-term prophylaxis, which can be used as alternatives [5, 30].

During the previous year, 40% of patients had severe HAE attacks, similar to other studies [23, 31]. According to the international WAO/EAACI guideline, long-term prophylaxis should also be considered for these patients to reduce their attack frequency and severity [5].

During their lifetime, all patients have been hospitalised up to 20 times, resulting in social and economic hardship to the patient, patient's family, health care system, and to society—just as elsewhere in the world [32, 33].

Subcutaneous oedema, lips, tongue, abdominal, and laryngeal oedema were the most frequent swelling locations, described in the other studies as the most common symptoms in HAE [23, 31].

Prodromes were reported by 90% of patients, which is slightly more than in other studies that reported prodromes between 68% and 82.5% [23, 34–36]. Our patients experienced prodromal symptoms such as tiredness, paraesthesia and/or pain, abdominal sensations, nausea, and *erythema marginatum*, also described in the literature as the most common prodromal symptoms in HAE [34, 36].

Factors that triggered attacks were mostly trauma, mental stress, surgical or dental manipulations, as were reported in other studies [31, 37, 38]. Before known triggers, short-term prophylaxis should be considered to avoid predictable HAE attacks [37].

[NO_PRINTED_FORM]Bradykinin B2 receptor-antagonist was effective treatment for HAE attacks and used by 90% of patients. Plasma-derived (pdC1-INH) was no longer available in Latvia at the time of the study. Fresh frozen plasma, tranexamic acid, opioids, and NSAIDs had poor effect during an HAE attack. Glucocorticoids and antihistamines (used by 80% and 100% of patients, respectively) before establishing the diagnosis had no effect during an HAE attack. These drugs are ineffective and are not beneficial for HAE [14]. Tranexamic acid and danazol, currently available for long-term prophylaxis in Latvia, had moderate effect. Fresh frozen plasma had

poor effect for short-term prophylaxis. Even when a specific and effective treatment for HAE (recombinant C1-INH and Lanadelumab) has been registered and is available, governmental regulatory authorities and economic aspects of the health care system in Latvia have limited or delayed access. Unfortunately, the choice of maintenance treatment and prophylaxis drugs are currently limited in Latvia, reducing the opportunities for our patients to receive first-line therapy, as recommended in the guidelines [5]. Although effective medicines are available in the world, in Latvia alternatives are often used in the treatment of HAE, especially for long-term prevention, thus worsening the effectiveness of treatment in preventing HAE attacks. For this reason, there are still many patients with frequent and severe HAE attacks in Latvia. Use of drugs not specific for HAE is associated with and detrimental adverse effects [1].

Pathogenic variations of *SERPING1* gene were identified in 80% of all C1-INH-HAE patients. In 20% of patients with C1-INH-HAE, no pathogenic variations in *SERPING1* were found. Although pathogenic variations in *SERPING1* are the only known cause of the development of HAE types I and II, there are reported 5–10% symptomatic HAE patients with reduced C1-INH levels and/or functional activity in whom pathogenic variations cannot be found, even after carrying out a thorough genetic examination (including the entire *SERPING1* gene sequencing of the coding and non-coding parts of the gene and analysis of copy number variants) [39, 40]. In our study, we have even performed genome sequencing and genetic causes were still not identified in 20% of patients. From identified pathogenic variants, one was reported in ClinVar, two were reported in the literature, but three were reported for the first time in the HAE patients, according to available literature. Similarly, as in other reports, causative variants are mainly localised in the exons 7 and 8. Although we describe a small group of HAE type I and II patients, we did not observe differences in clinical symptoms between patients, similar to other authors who cannot give any clues about genotype/phenotype correlation [41, 42].

Conclusion

This was the first ever nationwide survey of the point prevalence of HAE in Latvia, yielding 0.53 per 100,000 inhabitants. Current data shows clear underdiagnosis of HAE. We observed delay in diagnosis, even in those patients with a positive family history of angioedema. We suggest that lack of awareness of HAE among physicians, the intermittent nature of the symptoms, and non-specific signs of the disorder contribute to underdiagnosis, a delay in proper diagnosis, and

thus undertreatment. Higher awareness and better information and communication between doctors would improve the diagnosis and management of HAE; as would screening of family members, patients with recurrent angioedema unresponsive to antihistamines and glucocorticoids, and patients with recurrent episodes of severe, unexplained abdominal pain. Timely HAE diagnosis and specific treatment can eliminate life-threatening attacks of this disease and significantly increase quality of life.

Abbreviations

HAE	Hereditary angioedema
C1-INH	C1-inhibitor
C1-INH-HAE	Hereditary angioedema with C1-INH deficiency

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s13223-023-00783-6>.

Additional file 1: Figure S1. Family tree and timeline presentation of clinical characteristics, therapy, laboratory and genetic test results in a patient with hereditary angioedema, Patient 1. **Figure S2.** Family tree and timeline presentation of clinical characteristics, therapy, laboratory and genetic test results in a patient with hereditary angioedema, Patient 2. **Figure S3.** Family tree and timeline presentation of clinical characteristics, therapy, laboratory and genetic test results in a patient with hereditary angioedema, Patient 3. **Figure S4.** Family tree and timeline presentation of clinical characteristics, therapy, laboratory and genetic test results in a patient with hereditary angioedema, Patient 4. **Figure S5.** Family tree and timeline presentation of clinical characteristics, therapy, laboratory and genetic test results in a patient with hereditary angioedema, Patient 5. **Figure S6.** Family tree and timeline presentation of clinical characteristics, therapy, laboratory and genetic test results in a patient with hereditary angioedema, Patient 6. **Figure S7.** Family tree and timeline presentation of clinical characteristics, therapy, laboratory and genetic test results in a patient with hereditary angioedema, Patient 7. **Figure S8.** Family tree and timeline presentation of clinical characteristics, therapy, laboratory and genetic test results in a patient with hereditary angioedema, Patient 8. **Figure S9.** Family tree and timeline presentation of clinical characteristics, therapy, laboratory and genetic test results in a patient with hereditary angioedema, Patient 9. **Figure S10.** Family tree and timeline presentation of clinical characteristics, therapy, laboratory and genetic test results in a patient with hereditary angioedema, Patient 1.

Acknowledgements

We are grateful to the patients and their family members for participating in this study, and to all physicians helping with recruitment and care of HAE patients in Latvia. We are grateful to Pauls Stradins Clinical University Hospital Joint Laboratory for performing C4 and C1-INH level, and C1-INH functional activity testing.

Author contributions

AK analyzed and interpreted the patient data and wrote the manuscript. IN, DR, LG performed genetic testing and drafted the manuscript. NK, HF revised the manuscript critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Latvian Council of Science project lzp-2020/1-0269.

Availability of data and materials

All data generated or analysed during this study are included in this published article and its Additional file information files.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

The study was approved by the Latvian Central Medical Ethics Committee (No. 031-29.1/28/8, Approved on 03/06/2020) and conforms to the principles of the Declaration of Helsinki.

Consent for publication

All patients or their legal representatives have signed informed consent.

Competing interests

Henricette Farkas received research grants from CSL Behring, Takeda and Pharming and served as an advisor for those companies and Kalvista, ONO Pharmaceutical, Biocryst, and Astra.

Author details

¹Rīga Stradiņš University, Dzirciema Street 16, Riga LV 1007, Latvia. ²Children's Clinical University Hospital, Riga, Latvia. ³Department of Internal Medicine and Haematology, Hungarian Angioedema Center of Reference and Excellence, Semmelweis University, Budapest, Hungary. ⁴Pauls Stradiņš Clinical University Hospital, Riga, Latvia.

Received: 26 October 2022 Accepted: 12 March 2023

Published online: 08 April 2023

References

- Lumry WR, Settignano RA. Hereditary angioedema: epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):58–13.
- Proper SP, Avery WJ, Bernstein JA. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):53–7.
- Paiel G, Pongracic JA. Hereditary and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):441–5.
- Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, Cicardi M, Cillari F, De Carolis C, De Pasquale T, Del Corso I, Di Rocco PC, Guarino MD, Massaro I, Minale P, Montinaro V, Neri S, Perricone R, Pucci S, Quattrocchi P, Rossi O, Triggiani M, Zanierato G, Zoli A. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;6(10):11.
- Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui JJ, Aygören Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update allergy european journal of World Allergy Clin Immunol. 2022;77(7):1961–90.
- Azmy V, Brooks JP, Hsu FI. Clinical presentation of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):S18–21.
- Schöffl C, Wiednig M, Koch L, Blagojevic D, Duschet P, Hawranek I, Kinaciyan I, Öllinger A, Aberer W. Hereditary angioedema in Austria: prevalence and regional peculiarities. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17(4):416–23.
- Rubinstein E, Stoiz LB, Sheffer AL, Stevens C, Bousvaros A. Abdominal attacks and treatment in hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency. *BMC Gastroenterol.* 2014;14(1):1.
- Savarese J, Mormile I, Bova M, Petraroli A, Maiello A, Spadaro G, Freda MF. Psychology and hereditary angioedema: a systematic review. *Allergy Asthma Proc.* 2021;42(1):e1–7.
- Ohsawa I, Fukunaga A, Imamura S, Iwamoto K, Tanaka A, Iiide M, et al. Survey of actual conditions of erythema marginatum as a prodromal symptom in Japanese patients with hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 2021;14(7):1005–11.
- Zanichelli A, Arcoleo F, Barca MP, Borrelli P, Bova M, Cancian M, Cicardi M, Cillari F, De Carolis C, De Pasquale T, Del Corso I, Di Rocco PC, Guarino MD, Massaro I, Minale P, Montinaro V, Neri S, Perricone R, Pucci S, Quattrocchi P, Rossi O, Triggiani M, Zanierato G, Zoli A. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;6(10):11.
- 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 Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(5):602–16.
- Caballero T. Treatment of hereditary angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2021;31(1):1–16.
- Christiansen SC, Zuraw BL. Hereditary angioedema: On-demand treatment of angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):S26–9.
- Angioedema. <https://www.angioedema.lv>. Accessed on 3 Mar 2022.
- Central Statistical Bureau of Latvia. <https://www.csp.gov.lv/>. Accessed on 3 2022 Mar.
- Speletas M, Boukas K, Papadopoulou-Nataki F, Tsitsami F, Germeris AF. Hereditary angioedema in Greek families caused by novel and recurrent mutations. *Hum Immunol.* 2009;70(11):925–9.
- Zhang J, Liu S, Lin C, Luo S, Yang L, Jin Y, et al. Compound heterozygous mutations Glu502Lys and Met527Thr of the FXII gene in a patient with factor XII deficiency. *Hematology.* 2019;24(1):420–5.
- PRPPG. <http://www.prppg.ulpi.br/site/en/>. Accessed 3 Jun 2022.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and the association for molecular pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24.
- Hashimura C, Kiyohara C, Fukushi JI, Hirose T, Ohsawa I, Tahira T, Horuchi T. Clinical and genetic features of hereditary angioedema with and without C1 inhibitor (C1 INH) deficiency in Japan. *Allergy.* 2021;76(11):3529–34.
- Andrejević S, Korošec P, Šilar M, Košnik M, Mijanović R, Bonačić Nikolić B, et al. 2015 Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Serbia: two novel mutations and evidence of genotype-phenotype association. *PLoS One* 33:10(11)
- Nordenfolt P, Nilsson M, Björkander J, Mallbris L, Lindfors A, Wahlgren CF. Hereditary angioedema in Swedish adults: Report from the national cohort. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(4):540–5.
- Bygum A. Hereditary angio-oedema in Denmark: a nationwide survey. *Br J Dermatol.* 2009;161(5):1153–8.
- Roche O, Blanch A, Caballero I, Sastre N, Callejo D, López-Trascasa M. Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: Patient registry and approach to the prevalence in Spain. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(4):498–503.
- Caballero I, Farkas H, Bouillet I, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308–20.
- Bouillet I, Gompel A. Hereditary angioedema in women: specific challenges. *Immunology Allergy Clin North Am.* 2013;33:505–11.
- Manning ME. Hereditary angioedema: differential diagnosis, diagnostic tests, and family screening. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):S22–5.
- Zanichelli A, Magerl M, Longhurst H, Fabien V, Maurer M. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: delay in diagnosis in Europe. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2013;9(1):29.
- Li HH. Hereditary angioedema: Long-term prophylactic treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(11):S35–7.
- Alonso MLO, Valle SOR, Iórtora RP, Grumach AS, França AI, Ribeiro MG. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol.* 2020;59(3):341–4.
- Gomide MACMS, Toledo F, Valle SOR, Campos RA, França AI, Gomez NP, et al. Hereditary angioedema quality of life in Brazilian patients. *Clinics.* 2013;68(1):81–3.
- Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet.* 2012;379(9814):474–81.
- Feibovich-Nassi I, Reshef A. The enigma of prodromes in hereditary angioedema (HAE). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(1):15–28.
- Magerl M, Doumoulakis G, Kalkounou I, Weller K, Church MK, Kreuz W, et al. Characterization of prodromal symptoms in a large population of patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(3):298–303.
- Reshef A, Prematta MJ, Craig TJ. Signs and symptoms preceding acute attacks of hereditary angioedema: results of three recent surveys. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(3):261–6.
- Craig TJ. Triggers and short-term prophylaxis in patients with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(6):S30–4.
- Zotter Z, Csuka D, Szabó E, Czaller I, Nébenfűher Z, Temesszentandrási G, Füst G, Varga L, Farkas H. The influence of trigger factors on hereditary

- angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;28(9):14.
39. Vatsiou S, Zamanakou M, Loules C, Psarros F, Parsopoulou F, Csuka D, et al. A novel deep intronic SERPING1 variant as a cause of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Allergol Int.* 2020;69(3):443–9.
 40. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1136–48.
 41. Obtulowicz K, Książek I, Bogdali A, Dyga W, Czarnobilska F, Juchacz A. Genetic variants of SERPING1 gene in polish patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Central Eur J Immunol.* 2021;45(3):301–9.
 42. Marcelino-Rodríguez I, Callero A, Mendoza-Álvarez A, Perez-Rodríguez E, Barrios-Recio I, García-Robaina JC, Flores C. Bradykinin-mediated angioedema: an update of the genetic causes and the impact of genomics. *Front Genet.* 2019;2(10):900.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Otrā publikācija



OPEN ACCESS

EDITED BY
Guzide Aksu,
Ege University, Türkiye

REVIEWED BY
Ekaterini Simoes Goudouris,
Federal University of Rio de Janeiro, Brazil
Camila Lopes Veronez,
Sanofi, Brazil

*CORRESPONDENCE

Adine Kanepa
✉ adine.kanepa@gmail.com
Kristaps Klavins
✉ kristaps.klavins_3@rtu.lv

[†]These authors contributed
equally to this work and share
last authorship

RECEIVED 19 October 2023
ACCEPTED 15 April 2024
PUBLISHED 25 April 2024

CITATION
Kanepa A, Fan J, Rots D, Vaska A, Anson L,
Briviba M, Klovins J, Kurjane N and Klavins K
(2024) Exploring disease-specific metabolite
signatures in hereditary angioedema patients.
Front. Immunol. 15:1324671.
doi: 10.3389/fimmu.2024.1324671

COPYRIGHT

© 2024 Kanepa, Fan, Rots, Vaska, Anson,
Briviba, Klovins, Kurjane and Klavins. This is an
open-access article distributed under the terms
of the [Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction
in other forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright owner(s)
are credited and that the original publication
in this journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Exploring disease-specific metabolite signatures in hereditary angioedema patients

Adine Kanepa^{1*}, Jingzhi Fan^{2,3}, Dmitrijs Rots^{1,4}, Annija Vaska²,
Laura Anson⁵, Monta Briviba⁵, Janis Klovins⁵,
Natalja Kurjane^{1,6†} and Kristaps Klavins^{2,3*†}

¹Riga Stradiņš University, Riga, Latvia, ²Institute of Biomaterials and Bioengineering, Faculty of Natural Sciences and Technology, Riga Technical University, Riga, Latvia, ³Baltic Biomaterials Centre of Excellence, Headquarters at Riga Technical University, Riga, Latvia, ⁴Children's Clinical University Hospital, Riga, Latvia, ⁵Latvian Biomedical Research and Study Centre, Riga, Latvia, ⁶Pauls Stradiņš Clinical University Hospital, Riga, Latvia

Introduction: Hereditary angioedema (HAE) is a rare, life-threatening autosomal dominant genetic disorder caused by a deficient and/or dysfunctional C1 esterase inhibitor (C1-INH) (type 1 and type 2) leading to recurrent episodes of edema. This study aims to explore HAE patients' metabolomic profiles and identify novel potential diagnostic biomarkers for HAE. The study also examined distinguishing HAE from idiopathic angioedema (AE).

Methods: Blood plasma samples from 10 HAE (types 1/2) patients, 15 patients with idiopathic AE, and 20 healthy controls were collected in Latvia and analyzed using LC-MS based targeted metabolomics workflow. T-test and fold change calculation were used to identify metabolites with significant differences between diseases and control groups. ROC analysis was performed to evaluate metabolite based classification model.

Results: A total of 33 metabolites were detected and quantified. The results showed that isovalerylcarnitine, cystine, and hydroxyproline were the most significantly altered metabolites between the disease and control groups. Aspartic acid was identified as a significant metabolite that could differentiate between HAE and idiopathic AE. The mathematical combination of metabolites (hydroxyproline * cystine)/(creatinine * isovalerylcarnitine) was identified as the diagnosis signature for HAE. Furthermore, glycine/asparagine ratio could differentiate between HAE and idiopathic AE.

Conclusion: Our study identified isovalerylcarnitine, cystine, and hydroxyproline as potential biomarkers for HAE diagnosis. Identifying new biomarkers may offer enhanced prospects for accurate, timely, and economical diagnosis of HAE, as well as tailored treatment selection for optimal patient care.

KEYWORDS

hereditary angioedema, C1 inhibitor (C1-INH), metabolome, biomarkers, diagnosis

1 Introduction

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, life-threatening autosomal dominant genetic disorder caused by a deficient or dysfunctional C1 esterase inhibitor (C1-INH) (type 1 and type 2), leading to the overproduction of bradykinin and the development of recurrent subcutaneous or submucosal edema (1, 2). Angioedema primarily affects the extremities, the face, the upper airway, and the gastrointestinal tract (2, 3). The disease is potentially life-threatening due to laryngeal edema and is unresponsive to antihistamines and glucocorticoids (3). The insufficient awareness of HAE, its sporadic symptom presentation, and the non-specific characteristics of the condition lead to underdiagnosis and delays in accurate identification. Consequently, this results in increased morbidity and a diminished quality of life owing to the postponed initiation of suitable treatment (4). Despite the identification of biomarkers across numerous pathologies, only a limited selection is presently applied in clinical settings for the diagnosis of HAE (5). Until now, based on recommendations, C4 level, C1-INH level, and activity are used to diagnose HAE 1/2 (4). Test results that point to HAE 1/2 should be repeated in a certified laboratory because time, temperature, and sample handling significantly impact C1-INH level and activity, leading to potentially incorrect values, inaccurate diagnoses, and thus inappropriate treatment (4, 6–8). Moreover, no specific biochemical method exists for the exact diagnosis of HAE-nC1-INH. It can be confirmed only by genetic sequencing of target genes, which is an expensive and time-consuming examination (7). Metabolomics has seen rapid growth in recent years, owing to its high sensitivity and ability to cover a wide range of metabolites using non- or minimally invasive methods, such as blood serum, plasma, and urine. Metabolomics has already been successfully used as a diagnostic tool in newborn screening programs to identify patients and initiate prompt therapy (9). Consequently, researchers have shifted their focus to identifying metabolites associated with various diseases, such as cancer, metabolic disorders (e.g., diabetes), hereditary conditions, neurodegenerative disorders, and cardiovascular diseases, with the ultimate goal of earlier disease detection, improved therapy management, and personalized medicine (10–12). Exploring the metabolite profile of HAE, which is currently not well-defined, could lead to an improved comprehension of the disease's underlying mechanisms and facilitate the identification of novel metabolic biomarkers. These biomarkers can enable quicker, more precise, and economical diagnosis of HAE.

Abbreviations: AE, angioedema; ACEIs, angiotensin-converting enzyme inhibitors; Asn, asparagine; AUC, area under the curve; BMI, body mass index; Cr, creatinine; C1-INH, C1-inhibitor; HAE-C1-INH, hereditary angioedema with C1 esterase inhibitor deficiency; CNT, control group; Gly, glycine; HAE, hereditary angioedema; HCs, healthy control subjects; IVC, isovaleryl carnitine; HAE-nC1-INH, HAE with a normal C1 esterase inhibitor; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OH-Pro, hydroxyproline; ROC, receiver operating characteristic.

2 Methods

2.1 Study design

10 patients diagnosed with HAE-C1-INH, 15 patients with idiopathic angioedema, and 20 healthy controls were included in the study (Table 1). The p-value for key variables between of the patient cohort and control subjects, was greater than 0.05, indicating no statistically significant differences between groups. Diagnosis of HAE was based on personal and family history of angioedema and complement C4 levels, C1-INH levels, C1-INH functional activity, and genetic findings according to the global WAO/EAACI guideline definition 2021 (4). We asked for the following data for each patient: gender, date of birth, height, weight, the annual frequency of edema attacks, localization of angioedema, and the presence of other chronic diseases, including diabetes, autoimmune diseases, and cancer. Idiopathic angioedema was diagnosed by failure to determine the etiology with ≥ 3 attacks in a 6–12 month period. The study was approved by the Latvian Central Medical Ethics Committee (No. 01-29.1/2878, approved on 03/06/2020) and conformed to the principles of the Declaration of Helsinki. All data were anonymized before statistical analysis. All patients or their legal representatives have signed informed consent.

2.2 Sample processing

Blood samples from all patients were obtained at least 8 days after an angioedema attack. Blood samples were obtained by puncture superficial vein of the forearm from patients with HAE (types 1/2) during symptom-free periods, collected into an ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) containing BD Vacutainer Blood Collection tube.

Plasma separation was performed by centrifuging peripheral blood sample tubes at 4000 rpm, +4°C, for 15 minutes. The obtained plasma was transferred to -80°C within 30 minutes and stored until metabolite analysis. For metabolite extraction 200 μL of serum sample was mixed with 800 μL of methanol, vortexed for 10 seconds, shaken for 20 min at 450 rpm, and afterwards centrifuged for

TABLE 1 Characterization of the patient cohort and control subjects.

	HAE	Idiopathic AE	HCs
n	10	15	20
Female	9	14	20
Male	1	1	0
Median age (y)	55 (35-62)	49 (34-56)	47 (33-67)
Median BMI	26 (26-32)	26 (24-29)	26 (18-36)
Skin edema	10	15	NA
Gastrointestinal edema	8	0	NA
Laryngeal edema	8	0	NA
Annual attack frequency	7 (2-39)	9 (2-13)	NA

Data are presented at the median (IQR) or n.

10 min at 10000 g. 100 μ L of sample extract was transferred to an empty sample tube and dried down with a centrifugal vacuum evaporator. The resulting dry residues were reconstituted in 200 μ L of methanol, to which 20 μ L of the isotopically labeled internal standard mix was added. The prepared samples were transferred into HPLC vials for subsequent LC-MS analysis.

2.3 LC-MS analysis

In this study, a set of 55 metabolite including amino acids, amino acid-related metabolites, and acylcarnitines were measured. These metabolites were selected as they are routinely screened via mass spectrometry (MS/MS) in clinical laboratories during newborn screening (13). By measuring these established markers, changes detected in their concentrations in HAE patients' blood could potentially offer a readily implementable diagnostic tool for this inherited disorder.

The LC-MS analysis was performed on a Dionex 3000 HPLC system (Thermo Scientific) coupled with an Orbitrap Q Exactive (Thermo Scientific) mass spectrometer. For chromatographic separation an ACQUITY UPLC BEH Amide, 1.7 μ m, 2.1x100 mm analytical column (Waters) equipped with a VanGuard: BEH C18, 2.1x5 mm pre-column (Waters) was used. The column temperature was set to 40°C, the sample injection volume was 2 μ L. As mobile phase A - 0.15% formic acid (v/v) in water was used and as mobile phase B - 0.15% formic acid (v/v) in 85% acetonitrile (v/v) with 10 mM ammonium formate was used. The gradient elution with a flow rate of 0.4 mL/min was performed resulting in the total analysis time of 17 min. The Orbitrap Q Exactive (Thermo Scientific) mass spectrometer was operated in a positive electrospray ionization mode. The following parameters were used for the ion source: spray voltage 3.5 kV, aux gas heater temperature 400°C, capillary temperature 350°C, aux gas flow rate 12, sheat gas flow rate 50. The MS detection was performed in a full MS scan mode, the scan range was set to m/z 50 to 400, mass resolution 35000, AGC target 1e6, maximum IT 50 ms. The Trace Finder 4.1 software (Thermo Scientific) was used for data processing. A seven-point linear calibration curve with internal standardization and 1/x weighing was constructed for the quantification of the metabolites.

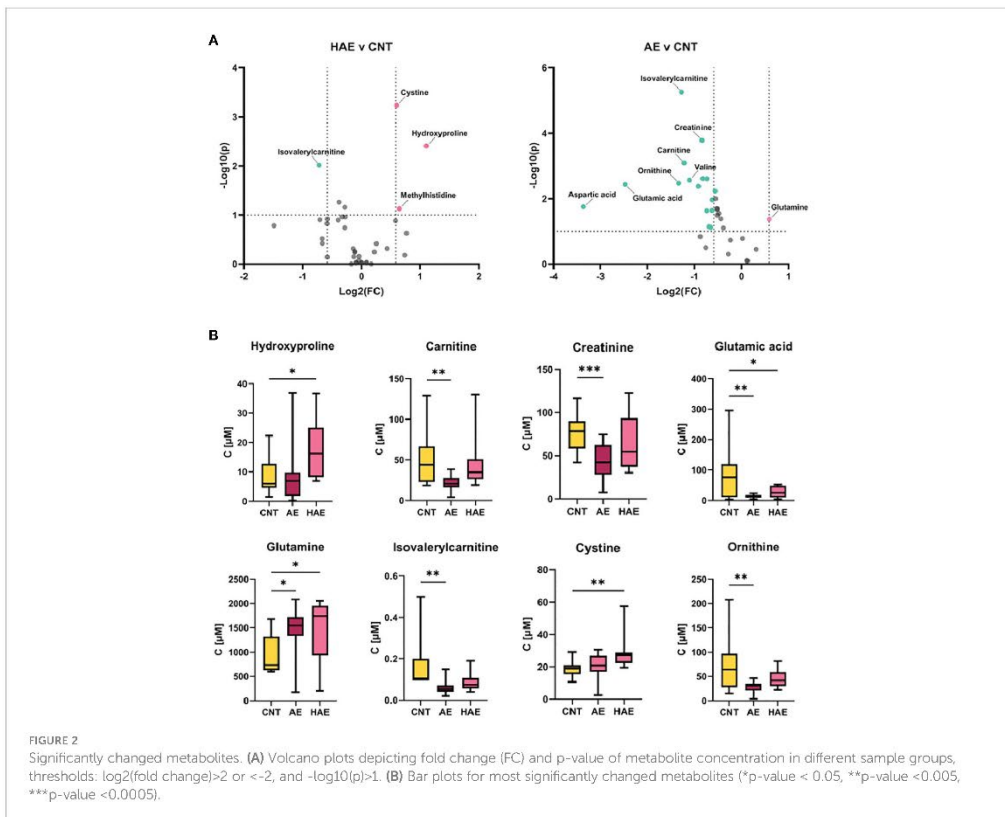
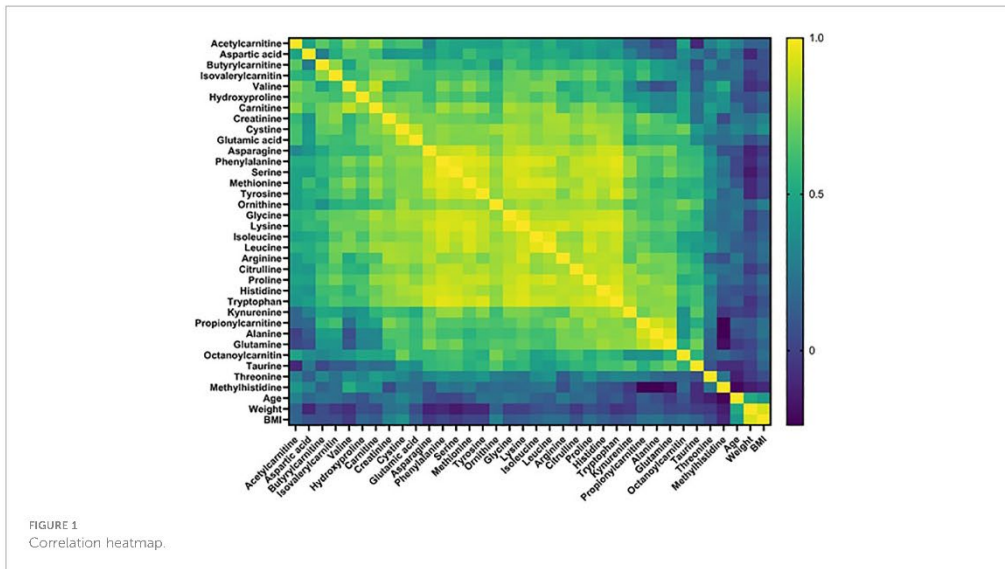
2.4 Data analysis

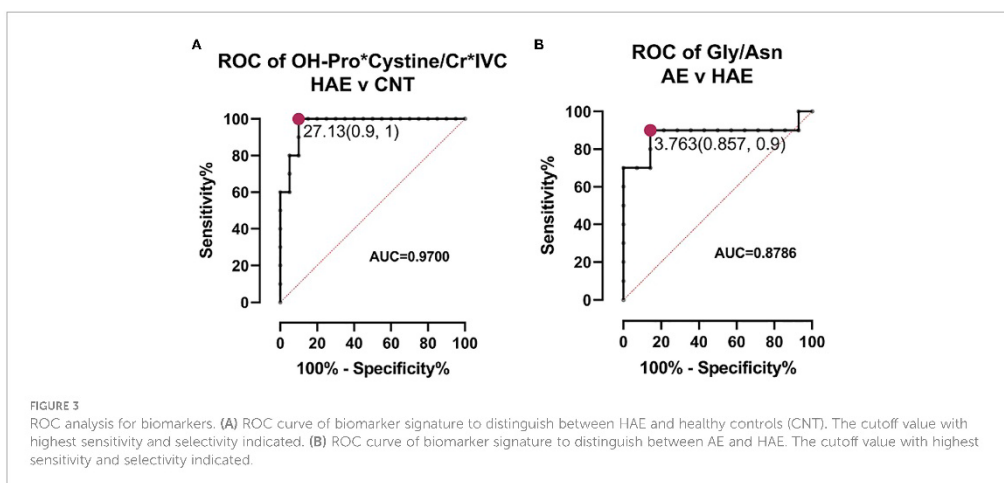
The metabolomics data analysis was performed with MetaboAnalyst 5.0. For data preprocessing, obtained concentrations were log-transformed, scaled by mean-centering, and each variable was divided through its standard deviation. ROC analysis was performed to using "Biomarker Analysis" module. During ROC analysis ratios MetaboAnalyst was used to compute ratios of all possible metabolite pairs and then choose top ranked ratios (based on p values) to be included in the data for further biomarker analysis. GraphPad Prism 9 was used for statistical analysis. Analysis of variance (ANOVA) was applied for multi-group data, and fold-change and p-value were calculated for two-group comparisons to find significantly changed metabolites.

3 Results and discussion

We conducted a quantitative targeted metabolomics study using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS) using blood plasma samples from 10 HAE (types 1/2) patients, 15 patients with idiopathic AE, and 20 healthy controls (Table 1) collected in Latvia (14). Idiopathic AE was used as one of the control groups to exclude factors (e.g. NSAIDs, ACEIs, co-morbidities) that could alter the metabolome results. Out of 52 target metabolites, 33 were detected and quantified in all samples, including amino acids, acylcarnitines, and biogenic amines. Metabolomics data analysis was performed using MetaboAnalyst 5.0 and GraphPad Prism 9.0 software. Principal component analysis (PCA) score plots did not reveal distinct clustering patterns among different groups, indicating that the overall metabolite profiles of each group were similar. Furthermore, no significant correlations were found between the detected metabolite levels and the phenotypic data (Figure 1).

We employed T-test and fold change calculations to identify differentially expressed metabolites between the two types of angioedema and the control group. The volcano plots in Figure 2 highlight the significantly altered metabolites between the groups. Among these, isovalerylcarnitine, cystine, and hydroxyproline were identified as key metabolites that differed between both types of angioedema and the control group. Notably, cystine was particularly distinct in the HAE group, exhibiting a markedly lower level than the control group. Cystine, a sulfur-containing amino acid formed by the oxidation of two cysteine molecules, possesses antioxidant properties and plays a critical role in immune function (15). Decreased cystine levels have been found in cystinuria patients, a genetic disorder that impairs the reabsorption of specific amino acids in the kidneys (16). Patients from both angioedema groups exhibited lower levels of isovalerylcarnitine, which is involved in the transport of fatty acids into cells for energy production and reflects the metabolism of valine, isoleucine, and leucine (17). It is important to note that our study's results for isovalerylcarnitine (Carnitine-C5) are consistent with a recent investigation on HAE urine samples (12). Wang et al. reported that carnitine-C5 was markedly altered in HAE patients compared to healthy controls (HCs), with average metabolite levels decreasing by 0.8-fold change among HAE patients. The concurrence of our findings with the previous study supports the potential of carnitine-C5 as a promising biomarker for HAE. It further emphasizes the importance of metabolomics in disease research and underscores the need for multicenter efforts for comprehensive metabolite profiling to identify potential biomarkers. Hydroxyproline and its two isomeric forms, trans-4-hydroxy-L-proline and trans-3-hydroxy-L-proline, are vital in collagen synthesis and thermodynamic stability. Elevated hydroxyproline levels have been reported in conditions such as graft versus host disease, keloids, and vitiligo (18). Altered hydroxyproline levels are also linked to hereditary diseases such as epidermolysis bullosa, which causes fragile skin (19). Additionally, hydroxyproline is a biomarker of bone resorption; increased urinary hydroxyproline levels indicate collagen degradation in bones and are associated with osteoporosis (20). Interestingly, aspartic acid levels were higher in HAE patients than in idiopathic AE patients, indicating that aspartic acid is a





significant metabolite that can differentiate between HAE and idiopathic AE. Aspartic acid is involved in the urea cycle, a metabolic pathway that removes excess nitrogen from the body. To evaluate the predictive value of individual metabolites, we conducted a receiver operating characteristic (ROC) analysis (Figure 3). Of the 11 metabolites that exhibited an area under the curve (AUC) greater than 0.7, combining multiple metabolites significantly improved the AUC values, thereby increasing the sensitivity and selectivity of potential biomarker signatures. Specifically, the ratio of (OH-Pro x Cystine)/(Cr x IVC), with a cutoff of >27.13, can serve as a diagnostic criterion for HAE, with a sensitivity of 100% and a selectivity of 90%. Similarly, a Gly/Asn ratio with a cutoff of >3.763 can be used as a diagnostic criterion for distinguishing idiopathic AE and HAE, with a sensitivity of 90% and a selectivity of 85.7%. It is worth noting that metabolites with significantly altered levels between the groups are not affected by age (21).

The current study has certain limitations that should be taken into consideration. Although all patients from Latvia diagnosed with HAE (types 1/2) were included in the study, the number of patients is relatively small due to the rarity of HAE and low awareness among physicians. However, the identification of new biomarker signatures and the results of our study have the potential to enhance the diagnosis of HAE, enabling earlier and more effective recognition of the disease. To validate the significance of our findings, it is recommended that a larger study group is included, preferably by combining cohorts from different countries. It is desirable to compare the results with other causes of AE. Such an approach would provide an opportunity to examine the metabolic changes related to the type of HAE, the pathogenic variation, and the severity of the disease. Furthermore, this would enable the prediction of the onset, severity, and treatment response of HAE attacks, ultimately leading to better clinical management of the disease. We strongly encourage other researchers to consider including metabolomics in HAE research. The metabolite panel

utilized in this study is a standard tool for new-born screening and is expected to be widely applicable in other laboratories, including clinical settings.

In summary, despite the limitations of our study, our results provide a valuable contribution to the HAE diagnosis and treatment field. The potential benefits of identifying new biomarkers and conducting further research with larger study groups are significant and could significantly improve the lives of patients affected by this rare disease.

Data availability statement

The datasets presented in this study can be found in online repositories. The names of the repository/repositories and accession number(s) can be found below: MTBLS8132 (Metabolights).

Ethics statement

The studies involving humans were approved by Latvia Central Medical Ethics Committee. The studies were conducted in accordance with the local legislation and institutional requirements. The participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

AK: Formal Analysis, Investigation, Methodology, Writing – original draft. JF: Formal Analysis, Software, Visualization, Writing – review & editing. DR: Conceptualization, Writing – review & editing. AV: Investigation, Methodology, Software, Writing – review & editing. LA: Methodology, Writing – review

& editing, MB: Methodology, Writing – review & editing, JK: Methodology, Writing – review & editing, NK: Conceptualization, Funding acquisition, Project administration, Supervision, Writing – review & editing, KK: Conceptualization, Investigation, Methodology, Supervision, Writing – review & editing, Writing – original draft.

Funding

The author(s) declare that financial support was received for the research, authorship, and/or publication of this article. The authors acknowledge financial support from the European Union's Horizon 2020 research and innovation program under the grant agreement No. 857287 (BBCE –Baltic Biomaterials Centre of Excellence). This study was supported by Latvian Council of Science project lzp-2020/1-0269.

Acknowledgments

We appreciate all the cooperation from HAE patients, idiopathic angioedema patients and healthy controls included in this study.

References

- Lumry WR, Settapan RA. Hereditary angioedema: Epidemiology and burden of disease. *Allergy Asthma Proc.* (2020) 41:S8–13. doi: 10.2500/aap.2020.41.200050
- Proper SP, Lavery WJ, Bernstein JA. Definition and classification of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc.* (2020) 41:S3–7. doi: 10.2500/aap.2020.41.200040
- Patel G, Pongracic JA. Hereditary and acquired angioedema. *Allergy Asthma Proc.* (2019) 40:441–5. doi: 10.2500/aap.2019.40.4267
- Maurer M, Magerl M, Betschel S, Aberer W, Ansotegui IJ, Aygören-Pürsün E, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy: Eur J Allergy Clin Immunol.* (2022) 77:1961–90. doi: 10.1111/all.15214
- Porebski G, Kwitniewski M, Reshef A. Biomarkers in hereditary angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* (2021) 60:404–15. doi: 10.1007/s12016-021-08845-6
- Honda D, Ohsawa I, Mano S, Rinno H, Tomino Y, Suzuki Y. Cut-off value of C1-inhibitor function for the diagnosis of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Intractable Rare Dis Res.* (2021) 10:42–7. doi: 10.5582/iridr.2020.03099
- Gramach AS, Veronez CI, Csuka D, Farkas H. Angioedema without wheals: challenges in laboratorial diagnosis. *Front Immunol.* (2021) 12:785736. doi: 10.3389/fimmu.2021.785736
- Schöfl C, Haas A, Herrmann M, Aberer W. The crux of C1-INH testing in everyday lab work. *J Immunol Methods.* (2021) 497:113109. doi: 10.1016/j.jim.2021.113109
- Mordaunt D, Cox D, Fuller M. Metabolomics to improve the diagnostic efficiency of inborn errors of metabolism. *Int J Mol Sci.* (2020) 21:1195. doi: 10.3390/ijms21041195
- Liu R, Bao ZX, Zhao PJ, Li GH. Advances in the study of metabolomics and metabolites in some species interactions. *Molecules.* (2021) 26:3311. doi: 10.3390/molecules26113311
- Jans JJ, Broeks MH, Verhoeven-Duif NM. Metabolomics in diagnostics of inborn metabolic disorders. *Curr Opin Syst Biol.* (2022) 29:100409. doi: 10.1016/j.coisb.2021.100409
- Wang X, Zhi Y. Altered urinary metabolomics in hereditary angioedema. *Metabolites.* (2022) 12:1140. doi: 10.3390/metabo12111140
- Tan J, Chen D, Chang R, Pan L, Yang J, Yuan D, et al. Tandem mass spectrometry screening for inborn errors of metabolism in newborns and high-risk infants in southern China: disease spectrum and genetic characteristics in a Chinese population. *Front Genet.* (2021) 12:631688. doi: 10.3389/fgene.2021.631688
- Kanepa A, Nartisa I, Rots D, Gailite L, Farkas H, Kurjane N. National survey on clinical and genetic characteristics of patients with hereditary angioedema in Latvia. *Allergy Asthma Clin Immunol.* (2023) 19(1):28. doi: 10.21203/rs.3.rs-2199710/v1
- Kukhareenko A, Brito A, Kozhevnikova MV, Moskaleva N, Markin PA, Bochkareva N, et al. Relationship between the plasma acylcarnitine profile and cardiometabolic risk factors in adults diagnosed with cardiovascular diseases. *Clinica Chimica Acta.* (2020) 507:250–6. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.035
- Meng L, Yang R, Wang D, Wu W, Shi J, Shen J, et al. Specific lysophosphatidylcholine and acylcarnitine related to sarcopenia and its components in older men. *BMC Geriatr.* (2022) 22(1):249. doi: 10.1186/s12877-022-02953-4
- Wang Z, Cai Z, Ferrari MW, Liu Y, Li C, Zhang T, et al. The correlation between gut microbiota and serum metabolomic in elderly patients with chronic heart failure. *Mediators Inflamm.* (2021) 2021:5587428. doi: 10.1155/2021/5587428
- Srivastava AK, Khare P, Kumar Nagar H, Raghuvanshi N, Srivastava R. Hydroxyproline: A potential biochemical marker and its role in the pathogenesis of different diseases. *Curr Protein Pept Sci.* (2016) 17:596–602. doi: 10.2174/1389203717666151201192247
- Schönig S, Recke A, Hirose M, Ludwig RJ, Seeger K. Metabolite analysis distinguishes between mice with epidermolysis bullosa acquisita and healthy mice. *Orphanet J Rare Dis.* (2013) 8:93. doi: 10.1186/1750-1172-8-93
- Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res.* (2017) 5:18. doi: 10.1186/s40364-017-0097-4
- Yu Z, Zhai G, Singmann P, Ije Y, Xu T, Pohn C, et al. Human serum metabolic profiles are age dependent. *Aging Cell.* (2012) 11:960–7. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00865.x

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

Supplementary material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2024.1324671/full#supplementary-material>

Dzīves kvalitātes anketa pacientiem ar angioedēmu

AE-QoL

Dzīves Kvalitātes Anketa Pacienti ar Atkārtotām Tūsķu Epizodēm

Pacienta vārds: _____

Dzimšanas datums: _____

Anketas aizpildīšanas datums (dd mmm gggg): ____ ____ _____

Instrukcijas: Šī anketa ietver vairākus jautājumus. Lūdzu, uzmanīgi izlasiet katru jautājumu un no piecām atbildēm izvēlieties sev piemērotāko. Lūdzu, nedomājiet par jautājumiem pārāk ilgi; noteikti atbildiet uz visiem jautājumiem un sniedziet tikai vienu atbildi uz katru jautājumu, proti, katram jautājumam atzīmējiet tikai vienu rūtiņu.

Norādiet, cik bieži pēdējo 4 nedēļu laikā tūsķas epizožu (angioedēmas) dēļ Jums nācies ierobežot turpmāk norādītās ikdienas aktivitātes (neatkarīgi no tā, vai šajā laika posmā Jums patiešām ir bijušas tūsķu epizodes)	Nekad	Reti	Reizēm	Bieži	Ļoti bieži
1. Darbs	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Fiziskās aktivitātes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Brīvais laiks	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Attiecības ar citiem cilvēkiem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ēšana un dzeršana	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Turpmākajos jautājumos vēlamies iegūt sīkāku informāciju par grūtībām un problēmām, kas var būt saistītas ar atkārtotām tūsķu (angioedēmu) epizodēm (pēdējo 4 nedēļu laikā)	Nekad	Reti	Reizēm	Bieži	Ļoti bieži
6. Vai Jums ir grūtības iemigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Vai Jūs pamostaties nakts laikā?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Vai jūtaties noguris dienas laikā, jo naktīs neguļat labi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Vai Jums ir grūtības koncentrēties?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. pielikuma turpinājums

	Nekad	Reti	Reizēm	Bieži	Ļoti bieži
10. Vai Jūs jūtaties nomākts?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Vai Jums ir jāierobežo ēdienu vai dzērienu izvēle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Vai tūskas epizodes Jūs apgrūtina?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Vai Jūs baidāties, ka pēkšņi var rasties tūskas epizode?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Vai Jūs baidāties, ka tūskas epizožu biežums varētu palielināties?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Vai Jums ir kauns iziet sabiedrībā tūskas epizožu dēļ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Vai tūskas epizodes Jums rada kaunu vai samazina pašpārliecinātību?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Vai jūs baidāties, ka tūskas epizožu ārstēšana var Jūs negatīvi ietekmēt ilgtermiņā?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

Angioedēmas aktivitātes rādītāja anketa

AAS

(Angioedēmas Aktivitātes Rādītājs)

Angioedēmas aktivitātes dokumentācija


Pacienta vārds: _____

Dzimšanas datums: _____

Anketas aizpildīšanas sākuma datums (dd mmm gggg): ____ ____ ____

1. nedēļa:

Instrukcijas: Lūdzu, dokumentējiet savus simptomus retrospektīvi vienu reizi dienā. Katrā gadījumā aplūkojiet pēdējās 24 stundas. Lūdzu, atbildiet uz visiem jautājumiem pēc iespējas pilnīgāk


		Diena						
		1	2	3	4	5	6	7
Vai Jums pēdējo 24 stundu laikā bijusi tūsкас epizode?	nē							
	jā							
 Lūdzu, atbildiet uz turpmāk sniegtajiem jautājumiem par tūsкас epizodi pēdējo 24 stundu laikā. Ja Jums nav bijusi tūsкас epizode, atstājiet lauciņus neaizpildītus.								
Kurā (-os) diennakts laikā (-os) Jums bija tūsкас epizode (-s)? (lūdzu, norādiet visus attiecīgos laika periodus)	pusnakts – 08:00							
	08:00 – 16:00							
	16:00 – pusnakts							
Cik smags ir/bija šis (šo) pietūkuma epizodes (-žu) izraisītais fiziskais diskomforts (piem., sāpes, dedzināšana, nieze)?	nebija diskomforta							
	neliels diskomforts							
	mērens diskomforts							
	stiprs diskomforts							
Vai spējāt/spējāt veikt savas ikdienas darbības šis (šo) tūsкас (-u) laikā	bez ierobežojumiem							
	nelieli ierobežojumi							
	stipri ierobežojumi							
	ikdienas aktivitātes nav iespējamās							
Vai uzskatāt, ka šī (-s) tūsкас epizode (-s) negatīvi ietekmē (-ja) Jūsu izskatu?	nē							
	nedaudz							
	mēreni							
	stipri							
Kā Jūs kopumā vērtētu šīs tūsкас epizodes smaguma pakāpi?	nenozīmīga							
	viegla							
	mērena							
	smaga							

AAS

(Angioedēmas Aktivitātes Rādītājs)

Angioedēmas aktivitātes dokumentācija**2. nedēļa:**

Instrukcijas: Lūdzu, dokumentējiet savus simptomus retrospektīvi vienu reizi dienā. Katrā gadījumā aplūkojiet pēdējās 24 stundas. Lūdzu, atbildiet uz visiem jautājumiem pēc iespējas pilnīgāk


		Diena						
		1	2	3	4	5	6	7
Vai Jums pēdējo 24 stundu laikā bijusi tūsкас epizode?	nē							
	jā							
 Lūdzu, atbildiet uz turpmāk sniegtajiem jautājumiem par tūsкас epizodi pēdējo 24 stundu laikā. Ja Jums nav bijusi tūsкас epizode, atstājiet lauciņus neaizpildītus.								
Kurā (-os) diennakts laikā (-os) Jums bija tūsкас epizode (-s)? (lūdzu, norādiet visus attiecīgos laika periodus)	pusnakts – 08:00							
	08:00 – 16:00							
	16:00 – pusnakts							
Cik smags ir/bija šis (šo) pietūkuma epizodes (-žu) izraisītais fiziskais diskomforts (piem., sāpes, dedzināšana, nieze?)	nebija diskomforta							
	neliels diskomforts							
	mērens diskomforts							
	stiprs diskomforts							
Vai spējat/spējāt veikt savas ikdienas darbības šis (šo) tūsкас (-u) laikā	bez ierobežojumiem							
	nelieli ierobežojumi							
	stipri ierobežojumi							
Vai uzskatāt, ka šī (-s) tūsкас epizode (-s) negatīvi ietekmē (-ja) Jūsu izskatu?	ikdienas aktivitātes nav iespējamās							
	nē							
	nedaudz							
	mēreni							
Kā Jūs kopumā vērtētu šīs tūsкас epizodes smaguma pakāpi?	stipri							
	nenozīmīga							
	viegla							
	mērena							
	smaga							

AAS

(Angioedēmas Aktivitātes Rādītājs)

Angioedēmas aktivitātes dokumentācija**3. nedēļa:**

Instrukcijas: Lūdzu, dokumentējiet savus simptomus retrospektīvi vienu reizi dienā. Katrā gadījumā aplūkojiet pēdējās 24 stundas. Lūdzu, atbildiet uz visiem jautājumiem pēc iespējas pilnīgāk


		Diena						
		1	2	3	4	5	6	7
Vai Jums pēdējo 24 stundu laikā bijusi tūsкас epizode?	nē							
	jā							
 Lūdzu, atbildiet uz turpmāk sniegtajiem jautājumiem par tūsкас epizodi pēdējo 24 stundu laikā. Ja Jums nav bijusi tūsкас epizode, atstājiet lauciņus neaizpildītus.								
Kurā (-os) diennakts laikā (-os) Jums bija tūsкас epizode (-s)? (lūdzu, norādiet visus attiecīgos laika periodus)	pusnakts – 08:00							
	08:00 – 16:00							
	16:00 – pusnakts							
Cik smags ir/bija šis (šo) pietūkuma epizodes (-žu) izraisītais fiziskais diskomforts (piem., sāpes, dedzināšana, nieze)?	nebija diskomforta							
	neliels diskomforts							
	mērens diskomforts							
	stiprs diskomforts							
Vai spējat/spējāt veikt savas ikdienas darbības šis (šo) tūsкас (-u) laikā	bez ierobežojumiem							
	nelieli ierobežojumi							
	stipri ierobežojumi							
	ikdienas aktivitātes nav iespējamās							
Vai uzskatāt, ka šī (-s) tūsкас epizode (-s) negatīvi ietekmē (-ja) Jūsu izskatu?	nē							
	nedaudz							
	mēreni							
	stipri							
Kā Jūs kopumā vērtētu šīs tūsкас epizodes smaguma pakāpi?	nenozīmīga							
	viegla							
	mērena							
	smaga							

AAS

(Angioedēmas Aktivitātes Rādītājs)

Angioedēmas aktivitātes dokumentācija**4. nedēļa:**

Instrukcijas: Lūdzu, dokumentējiet savus simptomus retrospektīvi vienu reizi dienā. Katrā gadījumā aplūkojiet pēdējās 24 stundas. Lūdzu, atbildiet uz visiem jautājumiem pēc iespējas pilnīgāk

		Diena						
		1	2	3	4	5	6	7
Vai Jums pēdējo 24 stundu laikā bijusi tūsкас epizode?	nē							
	jā							
 Lūdzu, atbildiet uz turpmāk sniegtajiem jautājumiem par tūsкас epizodi pēdējo 24 stundu laikā. Ja Jums nav bijusi tūsкас epizode, atstājiet lauciņus neaizpildītus.								
Kurā (-os) diennakts laikā (-os) Jums bija tūsкас epizode (-s)? (lūdzu, norādiet visus attiecīgos laika periodus)	pusnakts – 08:00							
	08:00 – 16:00							
	16:00 – pusnakts							
Cik smags ir/bija šis (šo) pietūkuma epizodes (-žu) izraisītais fiziskais diskomforts (piem., sāpes, dedzināšana, nieze?)	nebija diskomforta							
	neliels diskomforts							
	mērens diskomforts							
	stiprs diskomforts							
Vai spējāt/spējāt veikt savas ikdienas darbības šis (šo) tūsкас (-u) laikā	bez ierobežojumiem							
	nelieli ierobežojumi							
	stipri ierobežojumi							
	ikdienas aktivitātes nav iespējamās							
Vai uzskatāt, ka šī (-s) tūsкас epizode (-s) negatīvi ietekmē (-ja) Jūsu izskatu?	nē							
	nedaudz							
	mēreni							
	stipri							
Kā Jūs kopumā vērtētu šīs tūsкас epizodes smaguma pakāpi?	nenozīmīga							
	viegla							
	mērena							
	smaga							

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

Angioedēmas kontroles tests

Angioedēmas Kontroles Tests

(AECT)

Pacienta vārds: _____ Datums: (dd mmm gggg): ____ ____ _____

Dzimšanas datums (dd mmm gggg): ____ ____ _____

Instrukcijas: Jums ir atkārtotas tūskas, ko dēvē par angioedēmu. Angioedēma ir īslaicīgs ādas vai gļotādas pietūkums, kas var rasties jebkurā ķermeņa daļā, bet visbiežāk skar lūpas, acis, mēli, rokas un pēdas, ilgstot no dažām stundām līdz pat dienām. Dažiem pacientiem attīstās vēdera angioedēma, kas bieži nav redzama, bet ir sāpīga. Dažas tūskas formas var būt saistītas ar izsitumiem, kas zināmi arī kā nātrene.

Turpmāk sniegti astoņi jautājumi, kas novērtē Jūsu pašreizējo veselības stāvokli. Katram jautājumam no piecām iespējām, lūdzu, izvēlieties atbildi, kas vislabāk atbilst Jūsu situācijai. Lūdzu, atbildiet uz visiem jautājumiem un uz katru jautājumu sniedziet tikai vienu atbildi.

1. Cik bieži pēdējo 4 nedēļu laikā Jums bijusi angioedēma?
 ļoti bieži bieži dažreiz reti nemaz
2. Cik bieži pēdējo 3 mēnešu laikā Jums bijusi angioedēma?
 ļoti bieži bieži dažreiz reti nemaz
3. Cik lielā mērā pēdējo 4 nedēļu laikā, angioedēma ietekmējusi Jūsu dzīves kvalitāti?
 ļoti daudz daudz mēreni nedaudz nemaz
4. Cik lielā mērā pēdējo 3 mēnešu laikā, angioedēma ietekmējusi Jūsu dzīves kvalitāti?
 ļoti daudz daudz mēreni nedaudz nemaz
5. Cik lielā mērā pēdējo 4 nedēļu laikā Jums traucējusi angioedēmas neparedzamība?
 ļoti daudz daudz mēreni nedaudz nemaz
6. Cik lielā mērā pēdējo 3 mēnešu laikā Jums traucējusi angioedēmas neparedzamība?
 ļoti daudz daudz mēreni nedaudz nemaz
7. Cik labi pēdējo 4 nedēļu laikā Jūsu angioedēma bijusi kontrolēta ar Jūsu terapiju?
 nemaz nedaudz mēreni labi ļoti labi
8. Cik labi pēdējo 3 mēnešu laikā Jūsu angioedēma bijusi kontrolēta ar Jūsu terapiju?
 nemaz nedaudz mēreni labi ļoti labi

This document must not be copied or used without the permission of MOXIE GmbH. For scientific or commercial use or in case a translation / cross cultural adaptation is intended, please check the terms and conditions on www.moxie-gmbh.de.

AECT – American English Version 1.0 22 JUN 2017

Pētījuma dalībnieku anketa

Pētījuma "Hereditāra angioedēma – klīniskā un ģenētiskā izpēte" dalībnieku anketa

INICIĀCIJAS VIZĪTE

Kods (ievada pētnieks): _____

Pacienta personas dati

Iniciāļi: _____

Dzimšanas datums (DD/MM/GGGG): _____

Dzīvesvieta: _____

Tālruņa numurs: _____

Profesija vai nodarbošanās _____

Dzimums: _____

Vecums: _____

Svars, kg: _____

Augums, cm: _____

Medicīniskie dati

1. Ģimenes anamnēze (vai ir kādam citam ģimenes loceklim):

Angioedēma:

Alerģijas:

Citas slimības:

2. Alerģijas anamnēzē (t.sk. medikamentu):

3. Citas slimības:

4. Smēķēšana / alkohola vai narkotiku lietošana (ja jā, cik cigarešu dienā / cik bieža alkohola lietošana, aptuvenais daudzums un alkohola veids, piem. 1 vīna glāze dienā / kāda veida narkotikas):

5. Šobrīd lietotie medikamenti (izņemot angioedēmas terapiju):

6. Ginekoloģiskā anamnēzē (sievietēm):

Pirmās menstruācijas:

Pēdējās menstruācijas:

Grūtniecības/Dzemdības (skaits/skaits):

Slimības vēsture (hereditārā angioedēma)

1. Vecums vai laiks, kad pirmo reizi parādījās HAE simptomi:

2. Simptomu apraksts: (tūsku lokalizācija, ilgums, smagums, pavadošie simptomi, piem. *Erythema marginatum* – ādas apsārtums):

3. Abdominālie simptomi (zarnu tūska, spēcīgas vēdera sāpes utt.):

4. Provocējošie uzliesmojuma faktori:

5. Terapija (mediakaments HAE ārstēšanai, deva, biežums):

6. Reakcija uz antihistamīniem, glikokortikoīdiem, epinefrīnu (palīdz/nepalīdz):

7. Pēdējā tūskas epizode:

8. Laboratoriskie izmeklējumi, medicīniskās piezīmes no citām slimnīcām, kurās pacients ticis izmeklēts (pievienot kopijas):

9. Veiktie laboratoriskie testi: pilna asins aina, asins bioķīmija, imunoloģiskie izmeklējumi, urīna analīze u.c. (pievienot kopijas)

Datums:

.....
Nataļja Kurjāne

.....
Adīne Kaņepa

Piekrītu dalībai pētījumā “Hereditāra angioedēma – klīniskā un ģenētiskā izpēte”. Esmu informēt -a/-s, ka sniegtā informācija tiks izmantota vienīgi pētījuma veikšanai, personas dati un norādītā kontaktinformācija pētījumā netiks iekļauta un tā netiks tiešā veidā saistīta ar atbildēm un medicīniskajiem datiem.

.....
(Pacienta paraksts)

Centrālās medicīnas ētikas komitejas atļauja

Centrālā medicīnas ētikas komiteja

Brīvības iela 72, Rīga, LV-1011 • Tālrunis: 67876182 • Fakss: 67876071 • E-pasts: vm@vm.gov.lv

Rīgā

Datums skatāms laika zīmogā Nr. 01-29.1/2878
Uz 03.06.2020. Nr. _____Rīgas Stradiņa universitātes
Molekulārās ģenētikas zinātniskās
laboratorijas asoc. profesorei
Nataljai Kurjānei*Atzinums par pētījumu
"Primāru imūndeficītu pacientu
klīniskā, imunoloģiskā un ģenētiskā
analīze Latvijas populācijā"*

Centrālā medicīnas ētikas komiteja 2020.gada 22.maijā izskatīja Rīgas Stradiņa universitātes Molekulārās ģenētikas zinātniskās laboratorijas asoc.prof. Nataljas Kurjānes 2020.gada 6.maija pieteikums atzinuma sniegšanai par pētījumu "Primāru imūndeficītu pacientu klīniskā, imunoloģiskā un ģenētiskā analīze Latvijas populācijā" (reģ. Veselības ministrijā 2020.gada 6.maijā Nr.5334). Pētījuma pieteikuma precizējums saņemts Veselības ministrijā 2020.gada 3.jūnijā (reģistrēts Veselības ministrijā 2020.gada 3.jūnijā Nr.6568).

Atbilstoši Centrālā medicīnas ētikas komitejas 2020.gada 22.maija sēdes protokola Nr.2020-6 I.daļas 3.punktam tiek sniegts atzinums, ka iepriekš minētais pētījums nav pretrunā bioētikas normām.

Centrālās medicīnas ētikas
komitejas priekšsēdētājs

(paraksts*)

V. Sīlis

A.Rubins, 67876062
andrejs.rubins@vm.gov.lv

*Dokuments ir parakstīts ar drošu elektronisko parakstu un satur laika zīmogu