

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1453>

## Сложности дифференциальной диагностики ангиоотёков, вызванных медиаторами тучных клеток и брадикинином, на примере серии клинических случаев

© И.А. Манто<sup>1</sup>, Е.А. Латышева<sup>1,2</sup>, Д.О. Тимошенко<sup>2</sup>, Т.В. Латышева<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация<sup>3</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Ангиоотёк возникает из-за локального повышения проницаемости сосудов под воздействием медиаторов брадикинина или медиаторов тучных клеток. Основная сложность в дифференциальной диагностике ангиоотёков заключается в том, что к развитию очень сходной клинической картины могут привести разные патофизиологические процессы. В то же время верификация типа ангиоотёка принципиально важна для правильного подбора терапии. В 2020 г. на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России в рамках работы референсного центра по оказанию экспертной помощи пациентам с крапивницей (GA<sup>2</sup>LEN UCARE) была проведена школа для врачей «Хроническая крапивница: научно-медицинские достижения и практические аспекты ведения пациентов». На мероприятии была представлена серия клинических случаев пациентов с наследственным ангиоотёком с мутацией в гене *PLG*, относящихся к одной семье, с целью демонстрации сложности дифференциальной диагностики между различными видами ангиоотёков. Данная статья посвящена описанию этой серии.

**Ключевые слова:** наследственный ангиоотёк; НАО; ангиоотёк; брадикинин

**Для цитирования:** Манто И.А., Латышева Е.А., Тимошенко Д.О., Латышева Т.В. Сложности дифференциальной диагностики ангиоотёков, вызванных медиаторами тучных клеток и брадикинином, на примере серии клинических случаев // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 131–137. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1453>

---

## Challenges of differential diagnosis of mediators-induced and bradykinin-induced angioedema shown by a clinical case series

© I.A. Manto<sup>1</sup>, E.A. Latysheva<sup>1,2</sup>, D.O. Timoshenko<sup>2</sup>, T.V. Latysheva<sup>1,3</sup><sup>1</sup> National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Angioedema is caused by a local increase in vascular permeability induced by bradykinin or mast cell mediators. The main challenge of the differential diagnosis of angioedema lies in the fact that different pathophysiological processes may lead to a very similar clinical picture. Moreover, verification of the type of angioedema is crucial for selection of appropriate therapy. In 2020, a school for doctors “Chronic urticaria: scientific and medical accomplishments and practical aspects of patient management” was held on the basis of the National Research Center Institute of Immunology of the FMBA of Russia as part of the work of the reference center that provides expert assistance to patients with urticaria (GA<sup>2</sup>LEN UCARE). A clinical case series of related patients with hereditary angioedema due to a mutation in the *PLG* gene was presented to demonstrate the challenges of the differential diagnosis between types of angioedema. This article focused on the description of this series.

**Keywords:** hereditary angioedema; HAE; angioedema; bradykinin

**For citation:** Manto IA, Latysheva EA, Timoshenko DO, Latysheva TV. Challenges of differential diagnosis of mediators-induced and bradykinin-induced angioedema shown by a clinical case series. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):131–137. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1453>

Статья поступила 27.04.2021  
Received: 27.04.2021

Принята к печати 01.06.2021  
Accepted: 01.06.2021

Опубликована 07.06.2021  
Published: 07.06.2021

## Введение

Развитие ангиоотёка (АО) обуславливают такие патофизиологические процессы, как вазодилатация и увеличение сосудистой проницаемости, создающие условия для экстравазации жидкости в подкожный и подслизистый интерстиций [1]. Однако запускать данные патофизиологические процессы могут разные медиаторы, в частности медиаторы тучных клеток (гистамин, лейкотриены, триптаза, простагландины) или брадикинин. Именно то, какой медиатор привёл к развитию АО, обуславливает не только клинические проявления заболевания, но и подбор терапии и прогноз пациента [2–4]. Несмотря на то, что АО, вызванные медиаторами тучных клеток и брадикинином, в теории имеют ряд существенных отличий, в реальной клинической практике проведение дифференциальной диагностики может представлять собой непростую клиническую задачу, так как абсолютные клинические маркеры той или иной формы АО отсутствуют (табл.) [2].

Наследственный ангиоотёк (НАО), относящийся к АО, вызванным брадикинином, — очень редкое,

потенциально жизнеугрожающее заболевание, основным клиническим симптомом которого являются рецидивирующие АО различной локализации [5]. Согласно современной классификации, различают две основные формы НАО: более распространённую — НАО с дефицитом С1-ингибитора (НАО I и II типов), и более редкую форму — НАО без дефицита С1-ингибитора (устаревшее название НАО III типа). В зависимости от того, мутация какого гена привела к развитию НАО без дефицита С1, выделяют НАО с мутацией в гене *FXII* (НАО-FXII), *PLG* (НАО-PLG), *ANGPT1* (НАО-ANGPT1); в случае если причинно-значимую мутацию выявить не удастся, но у пациента есть семейный анамнез, выставляется диагноз НАО без дефицита С1-ингибитора с неуточнённой мутацией [6, 7].

В данной статье представлена серия клинических случаев пациентов из одной семьи с НАО с мутацией в гене *PLG* (НАО-PLG). Разбор этих примеров представляет интерес по двум причинам. Во-первых, НАО-PLG, выявленный в 2018 г., очень редкий тип НАО (в мире описано только 146 клинических случаев) [8]. Во-вторых, особенности течения заболевания пробанда на момент его поступления в кли-

**Таблица. Дифференциальная диагностика ангиоотёков**

**Table. Differential diagnosis angioedema**

Дифференциальная диагностика	Ангиоотёки, вызванные брадикинином	Ангиоотёки, вызванные медиаторами тучных клеток и/или базофилов
Крапивница	-	++
Отёк верхних дыхательных путей	++	-
Бронхоспазм	+/-	++
Боли в животе	++	-
Гипотензия	+/-	+
Продолжительность, ч	36–120	<48
Эффективность сГКС и антигистаминных препаратов	Нет	Есть
Характерные триггерные факторы	Травма, стресс; приём иАПФ, эстрогенсодержащих препаратов	Нестероидные противовоспалительные средства, пища, укусы насекомых
Наличие отягощённого семейного анамнеза	+	-

Примечание. «+» — характерно, «++» — очень характерно, «+/-» — возможно, «-» — нехарактерно. сГКС — системные глюкокортикостероиды; иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Note. «+» — typically, «++» — very typically, «+/-» — possibly, «-» — antypically. сГКС — systemic glucocorticosteroids, иАПФ — inhibitors of angiotensin converting enzyme.

нику, а также результаты проведённого обследования делали более вероятным диагноз хронической спонтанной крапивницы с ангиоотёками, чем НАО.

### Описание клинических случаев

#### Клинический случай 1 (пробанд)

Больной Щ., 1966 года рождения, в возрасте 39 лет (в 2005 г.) госпитализирован в клинику Института иммунологии с жалобами на рецидивирующие отёки лица и языка.

*Анамнез заболевания.* В 22; 23 и 24 года отмечал эпизоды уртикарных высыпаний на предплечьях, коленях, лице, сопровождающиеся зудом и повышением температуры до 40°C. Проводилось лечение хлоридом кальция, эффект от терапии неизвестен. В 35 лет без видимой причины развился АО лица, языка, шеи. Отёк сохранялся двое суток. Проводилось лечение системными глюкокортикостероидами (сГКС) и антигистаминными препаратами без эффекта. Подобные приступы повторялись в 36; 37 и 39 лет, в связи с чем пациент обратился в клинику.

*Семейный анамнез* на момент обращения не отягощён.

#### Результаты физикального, лабораторного и инструментального исследования

*Объективно:* на момент поступления отёков и высыпаний нет.

*Результаты лабораторного обследования:* в общем анализе крови, общем анализе мочи все показатели в пределах референсных значений. С-реактивный белок (СРБ), антистрептолизин-О (АСЛО), ревматоидный фактор (РФ), общий IgE в пределах нормы. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня мочевой кислоты до 504 (норма 262–452) мкмоль/л, аланинаминотрансферазы до 101 (норма 10–40) МЕ/л, аспартатаминотрансферазы до 141 (норма 10–40) МЕ/л.

*Исследование системы комплемента:* С1-ингибитор количественный 568,7 (норма 150–350) мкг/мл, С4 компонент комплемента 0,45 (норма 0,20–0,55) мг/мл. Исследование уровня С1-ингибитора функционального не проводилось ввиду отсутствия технической возможности.

*Кожные аллергопробы:* сенсibilизации к бытовым, пыльцевым, эпидермальным аллергенам не выявлено.

*Результаты инструментального обследования.* Ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы: узловой зоб; УЗИ брюшной полости: диффузный липоматоз печени.

Пациент был дообследован эндокринологом, на основании клинико-анамнестических данных и результатов обследования был установлен диагноз подагры, эутиреоидного зоба.

Таким образом, по результатам проведённого обследования не было получено данных за наличие

у пациента аллергопатологии. Учитывая отсутствие семейного анамнеза, наличие эпизодов крапивницы в истории заболевания, отсутствие снижения уровня С1-ингибитора и С4 компонента комплемента, диагноз НАО был исключён из круга дифференциальной диагностики. Развитие АО было связано с наличием у пациента патологии желудочно-кишечного тракта и эндокринологической патологии.

*Диагноз:* «Рецидивирующие ангиоотёки. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Хронический гастродуоденит. Липоматоз печени и поджелудочной железы. Подагра».

Пациенту была рекомендована коррекция сопутствующей патологии, соблюдение неспецифической щадящей диеты.

*Исход.* В дальнейшем пациент в клинику Института иммунологии не обращался. В 2017 г. в возрасте 51 года пациент умер. Вероятная причина смерти, со слов родственников, — асфиксия вследствие АО верхних дыхательных путей.

#### Клинический случай 2

Больная В., 1972 года рождения, родная сестра (сиблинг) пациента Щ., в возрасте 48 лет (в 2020 г.) обратилась в клинику Института иммунологии с жалобами на частые рецидивирующие АО различной локализации (гортани, лица, языка, рук, ног), абдоминальные атаки.

*История заболевания.* С 37 лет (с 2009 г.) беспокоят периферические отёки (плотные, болезненные, не сопровождаются зудом, сохраняются в течение 3 дней), приступы острой боли в животе. С самого начала отмечается тяжёлое течение заболевания: очень частые отёки рук и ног, абдоминальные атаки 1–2 раза в месяц, отёки лица и гортани 3 раза в месяц. Триггерами АО являются эмоциональное напряжение, механическое воздействие. АО могут также рецидивировать без видимой причины. В 2015 г. направлена на исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности: оба показателя в пределах нормы. Диагноз НАО I/II типа был исключён. В 2020 г. пациентка была направлена на молекулярно-генетическое обследование, по результатам которого выявлена причинно-значимая мутация с.988A>G в гене *PLG*. Установлен диагноз НАО без дефицита С1-ингибитора с мутацией в гене *PLG* (НАО-PLG). С целью долгосрочной профилактики АО пациентке была назначена транексамовая кислота в дозе 2 г/сут, для купирования АО назначен икатибант. Пациентка отметила эффект от икатибанта: АО разрешаются в течение 2–3 ч. Несмотря на терапию транексамовой кислотой, рецидивируют частые АО различной локализации (лица, языка и гортани) 3 раза в месяц, абдоминальные атаки 1–2 раза в месяц, частые АО руки и ног. На момент обращения принимает олмесартан (блокатор рецепторов ангиотензина II). Препарат пациентка

принимает последний год, до этого несколько лет принимала валсартан, относящийся к той же фармакологической группе.

**Семейный анамнез:** у матери (клинический случай 3) и родного брата (клинический случай 1) рецидивирующие АО.

**Сопутствующие заболевания:** гипотиреоз, сахарный диабет 2-го типа, артериальная гипертензия III степени, высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

**Данные физикального обследования:** на момент осмотра отёков нет. Тест для оценки контроля над АО (Angioedema control test, АЕСТ) 3 балла, что соответствует плохому контролю. Тест для оценки влияния АО на качество жизни пациента (Angioedema quality of life, АЕ-QoL) 64%.

**Диагноз:** «Дефект в системе комплемента: наследственный ангиоотёк без дефицита С1-ингибитора. D84.1 (НАО-PLG с.988A>G)».

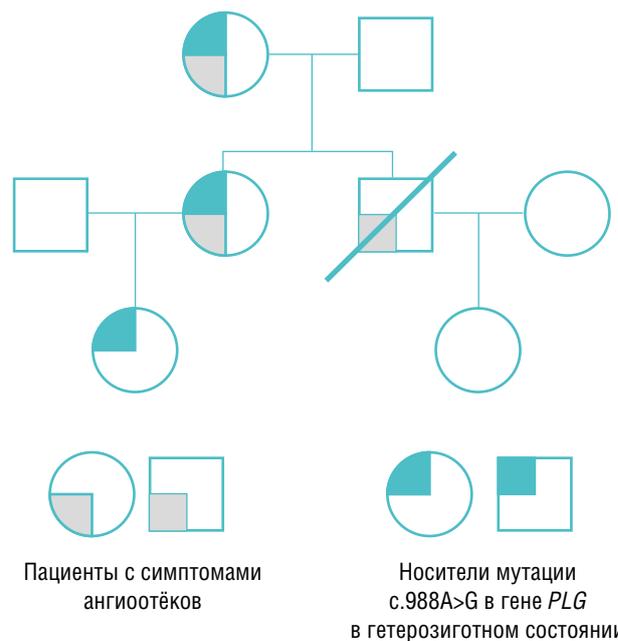
**Лечение.** Пациентке было рекомендовано отменить олмесартан с последующим подбором другой схемы гипотензивной терапии (без использования иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II). Для купирования АО был назначен икатибант. Продолжен приём транексамовой кислоты в дозе 2 г/сут.

**Исход и результаты последующего наблюдения.** Уже в течение первого месяца после отмены олмесартана пациентка отметила значительное улучшение самочувствия: только 1 АО лица за месяц; за следующие 5 мес наблюдения АО больше не рецидивировали.

### Клинический случай 3

Больная Р., 1949 года рождения, мать пациента Щ. (рис.). В возрасте 71 года (в 2020 г.) обратилась в клинику Института иммунологии с жалобами на рецидивирующие АО различной локализации (руки, ноги, лицо, язык), абдоминальные атаки.

**Анамнез заболевания.** В молодости редкие отёки губ. В 56 лет (в 2005 г.) после перенесённого инфаркта была назначена терапия, в том числе гипотензивные препараты. С этого времени частые АО гортани, лица, языка, абдоминальные атаки. АО не зудят, бледные, сохраняются в течение 3 дней. Для купирования назначались сГКС и антигистаминные препараты — без эффекта. В течение последних двух лет отмечается значительное ухудшение течения заболевания: очень частые периферические АО, АО лица и языка 3 раза в месяц, АО гортани 2 раза в месяц, абдоминальные атаки 3 раза в месяц. На момент обращения принимает широкий спектр препаратов, среди которых ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) лизиноприл в дозировке 10 мг/сут. Направлена врачом по месту жительства на генетическое обследование, проведён поиск мутации, ранее выявленной у дочери пациентки.



**Рис.** Генеалогическое древо описываемой семьи.

**Fig.** Genealogical tree of the described family.

В результате генетического обследования выявлена причинно-значимая мутация с.988A>G в гене *PLG*.

**Семейный анамнез:** у дочери (клинический случай 2) и сына (клинический случай 1) рецидивирующие АО.

**Сопутствующие заболевания:** ишемическая болезнь сердца, состояние после шунтирования и стентирования; гипертоническая болезнь, гипотиреоз, холецистит, панкреатит, сахарный диабет 2-го типа.

**Результаты физикального обследования:** на момент поступления отёков и высыпаний нет. АЕСТ 3 балла, что соответствует плохому контролю над АО; АЕ-QoL 68%.

**Диагноз:** «Дефект в системе комплемента: наследственный ангиоотёк без дефицита С1-ингибитора. D84.1 (НАО-PLG с.988A>G)».

**Лечение.** Пациентке было рекомендовано отменить лизиноприл с последующим подбором альтернативной схемы гипотензивной терапии (без использования иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II). Учитывая тяжесть течения НАО (очень частые отёки рук и ног, абдоминальные атаки 1–2 раза в месяц, отёки лица и гортани 3 раза в месяц), пациентке показана долгосрочная профилактика отёков транексамовой кислотой в дозе 2 г/сут. Для купирования АО назначен икатибант.

**Исход и результаты последующего наблюдения.** Пациентка не начала приём транексамовой кислоты, так как не была обеспечена препаратом по месту жительства. Тем не менее на фоне отмены лизиноприла отмечается значительное уменьшение частоты АО. Через 6 мес после отмены лизиноприла

АО рецидивируют 1 раз в месяц и купируются икатибантом в течение 2–3 ч.

#### Клинический случай 4

Пациентка Б., 23 года, родная дочь пациентки В. (клинический случай 2), в 2020 г. обратилась в клинику Института иммунологии вместе с мамой и бабушкой. Жалоб не предъявляет.

*Анамнез заболевания.* АО и приступов болей в животе никогда в жизни не было. В 2020 г. пациентке было проведено молекулярно-генетическое обследование, выявлена причинно-значимая мутация с.988A>G в гене *PLG* в гетерозиготном состоянии, ранее выявленная у матери и бабушки пациентки.

*Семейный анамнез:* у матери, бабушки, дяди по материнской линии рецидивирующие АО.

*Данные физикального обследования:* на момент осмотра АО нет.

*Диагноз:* «Дефект в системе комплемента: наследственный ангиоотёк без дефицита C1-ингибитора, доклиническая стадия D84.1 (HAO-PLG с.988A>G)».

*Лечение.* Учитывая отсутствие проявлений заболевания, терапия для профилактики АО пациентке не назначена. Для купирования АО был назначен икатибант. Пациентке запрещено использование иАПФ, блокаторов рецепторов ангиотензина II, эстрогенсодержащих препаратов.

*Результаты последующего наблюдения:* за последние 6 мес наблюдения заболевание не манифестировало.

#### Обсуждение

К развитию HAO-PLG приводит миссенс-мутация с.988A>G в гене *PLG* (аутосомно-доминантный тип наследования), в результате которой происходит аминокислотная замена в структуре белка плазминогена [9]. Несмотря на то, что точный патогенез HAO-PLG неизвестен, предполагается, что, как и при других формах HAO, ключевым медиатором является брадикинин. Основанием для этого является схожесть клинической картины [10].

Основным клиническим проявлением любых форм HAO являются рецидивирующие АО различной локализации, не чувствительные к назначению антигистаминных препаратов и сГКС [6]. Для HAO-PLG наиболее характерной локализацией АО являются лицо, язык, шея и верхние дыхательные пути, при этом периферические АО и абдоминальные атаки отмечаются только у небольшого количества пациентов. К другим характерным особенностям HAO-PLG относится преобладание пациентов женского пола, а также поздний дебют заболевания [8]. Подтверждение диагноза на сегодняшний день возможно только с помощью молекулярно-генетического обследования; специфические биохимические маркеры заболевания отсутствуют [11].

Ошибка постановки диагноза пробанду в 2005 г. была обусловлена несколькими факторами. Во-первых, в анамнезе у пациента было несколько эпизодов острой крапивницы, что не считается характерным для АО, вызванных брадикинином [3] (но и не является поводом исключать диагноз из спектра дифференциальной диагностики). Во-вторых, на момент манифестации заболевания и на момент поступления подобных симптомов не наблюдалось больше ни у кого из родственников пациента Щ., т.е. отсутствовал семейный анамнез заболевания. В-третьих, полностью отсутствовала возможность какого-либо подтверждения диагноза (мутация была описана только в 2018 г.). Более того, у пациента был обнаружен целый спектр сопутствующих заболеваний, считающихся предрасполагающими к развитию хронической крапивницы с ангиоотёками, включающий эндокринную патологию (эутиреоидный зоб), подагру, патологию желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит).

Тем не менее появление в 2006 г. рецидивирующих ангиоотёков у матери пациента (клинический случай 3) и в 2009 г. у сестры пациента (клинический случай 2), а также отсутствие эффекта от введения сГКС для купирования АО, безусловно, могли привести к верному диагнозу. В 2012 г. в рекомендациях Всемирной аллергологической организации было сформулировано, что для постановки диагноза HAO III типа (теперь эта форма называется HAO без дефицита C1-ингибитора) у пациентов с нормальным уровнем C1-ингибитора достаточно наличия семейного анамнеза АО [6]. Своевременная постановка диагноза могла спасти жизнь пациенту.

Сестре пробанда (пациентке В.) в 2015 г. проведено исследование уровня C1-ингибитора и его функциональной активности. Оба показателя были в пределах нормы, диагноз HAO не был установлен вплоть до проведения молекулярно-генетического обследования в 2020 г., даже несмотря на наличие чёткого семейного анамнеза у двух членов семьи. Таким образом, задержка в постановке диагноза у пациентки В. составила 11 лет, а у пациентки Р. — 14 лет. Все эти годы пациентки страдали от частых рецидивирующих АО, которые в большей степени были спровоцированы приёмом гипотензивной терапии. После отмены препаратов течение HAO у обеих пациенток стабилизировалось.

Очень важно, что было проведено молекулярно-генетическое обследование пациентки Б., дочери пациентки В., у которой также была выявлена причинно-значимая мутация в гене *PLG*. Пациентке был установлен диагноз HAO-PLG на доклинической стадии, она получила рекомендации и исчерпывающую информацию о своём заболевании и потенциальных рисках (в том числе о запрещённых препаратах). Более того, пациентка должна быть

обеспечена препаратами для купирования АО, так как момент старта заболевания непредсказуем.

В процессе написания статьи выяснилось, что у пробанда есть дочь, которая не была обследована. Несмотря на отсутствие клинических проявлений заболевания, обследование дочери также должно быть проведено.

### Заключение

Для НАО без дефицита C1-ингибитора семейный анамнез нередко является единственным критерием, подтверждающим диагноз. Именно поэтому тщательный сбор семейного анамнеза при каждом визите пациента с рецидивирующими ангиоотёками принципиально важен. Подобный подход позволил бы избежать длительной задержки постановки диагноза у членов семьи и, возможно, смерти пробанда.

### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и написании рукописи.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** И.А. Манто, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева принимают участие в образовательных мероприятиях при поддержке компаний Takeda, CSL Behring.

**Competing interests.** I.A. Manto, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva are involved in educational events supported by companies Takeda, CSL Behring.

**Вклад авторов.** И.А. Манто — сбор и обработка материала, И.А. Манто, Д.О. Тимошенко — написание текста, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева — редактирование. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Authors' contribution.** I.A. Manto — data collection and processing, I.A. Manto, D.O. Timoshenko — writing the text, E.A. Latysheva, T.V. Latysheva — editing. All authors made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

**Информированное согласие на публикацию.** Авторы получили письменные согласия пациентов на публикацию медицинских данных в «Российском аллергологическом журнале».

**Consent for publication.** Written consents were obtained from patients for publication of relevant medical information within the manuscript.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Depetri F., Tedeschi A., Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment // *Eur J Intern Med Elsevier*. 2019. Vol. 59. P. 8–13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004
2. Maurer M., Magerl M. Differences and Similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. doi: 10.1007/s12016-021-08841-w
3. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Pol Arch Med Wewn*. 2016. Vol. 126, N 1-2. P. 76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
4. Cicardi M., Suffritti C., Perego F., Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema // *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26, N 4. P. 212–221. doi: 10.18176/jiaci.0087
5. Zuraw B.L., Christiansen S.C. HAE pathophysiology and underlying mechanisms // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016. Vol. 51, N 2. P. 216–229. doi: 10.1007/s12016-016-8561-8
6. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update / *World Allergy Organ J*. 2018. Vol. 11, N 1. P. 1–20. doi: 10.1186/s40413-017-0180-1
7. Союз педиатров России и др. Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации (D84.1). 2020. Режим доступа: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%BE%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%BA\\_2020.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%BE%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%BA_2020.pdf). Дата обращения: 03.02.2021.
8. Bork K., Machnig T., Wulff K., et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence // *Orphanet J Rare Dis*. 2020. Vol. 15, N 1. P. 1–14. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x
9. Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L., et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 73, N 2. P. 442–450. doi: 10.1111/all.13270
10. Banday A.Z., Kaur A., Jindal A.K., et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema // *Genes Dis Elsevier Ltd*. 2020. Vol. 7, N 1. P. 75–83. doi: 10.1016/j.gendis.2019.07.002
11. Bodian D.L., Vilboux T., Hauser N.S. Genotype-first analysis of a generally healthy population cohort supports genetic testing for diagnosis of hereditary angioedema of unknown cause // *Allergy Asthma Clin Immunol BioMed Central*. 2019. Vol. 15, N 1. P. 1–4. doi: 10.1186/s13223-019-0346-1

### REFERENCES

1. Depetri F, Tedeschi A, Cugno M. Angioedema and emergency medicine: From pathophysiology to diagnosis and treatment. *Eur J Intern Med Elsevier*. 2019;59:8–13. doi: 10.1016/j.ejim.2018.09.004
2. Maurer M, Magerl M. Differences and similarities in the mechanisms and clinical expression of bradykinin-mediated vs. mast cell-mediated angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021. doi: 10.1007/s12016-021-08841-w

3. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Pol Arch Med Wewn.* 2016;126(1-2):76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
4. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2016;26(4):212–221. doi: 10.18176/jiaci.0087
5. Zuraw BL, Christiansen SC. HAE pathophysiology and underlying mechanisms. *clin. Rev Allergy Immunol.* 2016;51(2):216–229. doi: 10.1007/s12016-016-8561-8
6. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ J.* 2018;11(1):1–20. doi: 10.1186/s40413-017-0180-1
7. Union of Pediatricians of Russia, et al. Hereditary angioedema. Clinical guidelines (D84.1). 2020. (In Russ). Available from: [https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%BE%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%BA\\_2020.pdf](https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/%D0%9D%D0%B0%D1%81%D0%BB%D0%B5%D0%B4%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8B%D0%B9%20%D0%B0%D0%BD%D0%B3%D0%B8%D0%BE%D0%BE%D1%82%D0%B5%D0%BA_2020.pdf)
8. Bork K, Machnig T, Wulff K, et al. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):1–14. doi: 10.1186/s13023-020-01570-x
9. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(2):442–450. doi: 10.1111/all.13270
10. Banday AZ, Kaur A, Jindal AK, et al. An update on the genetics and pathogenesis of hereditary angioedema. *Genes Dis Elsevier Ltd.* 2020;7(1):75–83. doi: 10.1016/j.gendis.2019.07.002
11. Bodian DL, Vilboux T, Hauser NS. Genotype-first analysis of a generally healthy population cohort supports genetic testing for diagnosis of hereditary angioedema of unknown cause. *Allergy Asthma Clin Immunol BioMed Central.* 2019;15(1):1–4. doi: 10.1186/s13223-019-0346-1

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Манто Ирина Александровна**, н.с.;

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>; eLibrary SPIN: 7944-5159, e-mail: [irina.manto@yandex.ru](mailto:irina.manto@yandex.ru)

Соавторы:

**Латышева Елена Александровна**, д.м.н., в.н.с.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>; eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail:

**Тимошенко Дарья Олеговна**;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>; eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: [d.o.timoshenko@gmail.com](mailto:d.o.timoshenko@gmail.com)

**Латышева Татьяна Васильевна**, д.м.н., профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>; eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: [tvlat@mail.ru](mailto:tvlat@mail.ru)

**AUTHORS' INFO**

Corresponding author:

**Irina A. Manto**, MD, Research Associate;

address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>; eLibrary SPIN: 7944-5159, e-mail: [irina.manto@yandex.ru](mailto:irina.manto@yandex.ru)

Co-authors:

**Elena A. Latysheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Senior Research

Associate; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>; eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: [ealat@mail.ru](mailto:ealat@mail.ru)

**Daria O. Timoshenko**, MD;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7585-1390>; eLibrary SPIN: 2714-0906; e-mail: [d.o.timoshenko@gmail.com](mailto:d.o.timoshenko@gmail.com)

**Tatiana V. Latysheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>; eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: [tvlat@mail.ru](mailto:tvlat@mail.ru)