

ВАРИАНТ ТЯЖЕЛОГО НЕКОНТРОЛИРУЕМОГО ТЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННОГО АНГИОТЕКА У РЕБЕНКА С ПРОЯВЛЕНИЯМИ МАРГИНАЛЬНОЙ ЭРИТЕМЫ

Васильева М.М.^{1,2}, Щелканова Т.Э.³, Тарасевич В.Ю.¹

¹КГБОУ ДПО Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения МЗ Хабаровского края, Хабаровск, e-mail: mmv08@inbox.ru;

²КГБУЗ Краевая клиническая больница № 1 им. профессора С.И. Сергеева, Хабаровск;

³КГБУЗ Детская краевая клиническая больница им. А.К. Пиотровича, Хабаровск

Наследственный ангиотек относится к орфанным заболеваниям и является первичным иммунодефицитом без инфекционных проявлений, в основе которого лежит генетическая предрасположенность. Однако, обращая внимание на семейный анамнез, необходимо учитывать, что в 20-25% случаев возможна вновь возникшая мутация в гене, что не исключает данный диагноз. В патогенезе заболевания лежит дефект системы комплемента: дефицит или/и снижение функциональной активности С1-ингибитора (С1-ИНГ). Наследственный ангиотек описан более 100 лет назад W. Osler, тем не менее, отмечается гиподиагностика данной патологии, что связано с низкой осведомленностью врачей различных специальностей о данной патологии, слабой доступностью и особенностями лабораторной диагностики. По данным литературы, задержка в постановке диагноза НАО составляет в среднем 8,5 года от дебюта заболевания в связи с отсутствием специфических симптомов. Во всем мире данная патология активно изучается, что привело к новому пониманию патогенетических особенностей НАО, изменению классификации болезни, выделению в отдельную группу больных без дефицита С1-ингибитора и в связи с этим - к изменению подходов к лечению данной категории пациентов. С появлением новых лекарственных препаратов меняются подходы к долгосрочной профилактике у больных НАО. В статье рассмотрены трудности в диагностике и лечении наследственного ангиотека, проанализированы причины поздней диагностики данной патологии на примере конкретного больного, обсуждены возможности перспективного лечения в случае тяжелого течения НАО.

Ключевые слова: наследственный ангиотек, НАО, маргинальная эритема, С1-ингибитор, ангиотек, крапивница.

A VARIANT OF A SEVERE UNCONTROLLED COURSE OF HEREDITARY ANGIOEDEMA IN A CHILD WITH MANIFESTATIONS OF MARGINAL ERYTHEMA

Vasileva M.M.^{1,2}, Shchelkanova T.E.³, Tarasevich V.Yu.¹

¹Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, e-mail: mmv08@inbox.ru;

²The Center of Allergology and Clinical Immunology Regional Clinical Hospital n. of professor S.I. Sergeev, Khabarovsk;

³KGBUZ Children's Regional Clinical Hospital n. of A.K. Piotrovich, Khabarovsk

Hereditary angioedema refers to orphan diseases and is a primary immunodeficiency without infectious manifestations, which is based on a genetic predisposition. However, paying attention to the family history, it should be borne in mind that in 20-25% of cases, a new mutation in the gene is possible, which does not exclude this diagnosis. The pathogenesis of the disease is a defect in the complement system: a deficiency or / and a decrease in the functional activity of the C1-inhibitor (C1-INH). Hereditary angioedema was described more than 100 years ago by W. Osler; nevertheless, underdiagnosis of this pathology is noted, which is associated with the low awareness of doctors of various specialties about this pathology, the availability and features of laboratory diagnostics. According to the literature, the delay in the diagnosis of HAE is on average 8.5 years from the onset of the disease, due to the absence of specific symptoms. This pathology is being actively studied all over the world, which has led to a new understanding of the pathogenetic features of HAE, a change in the classification of the disease, the allocation of a separate group of patients without C1-inhibitor deficiency, and, in this regard, a change in approaches to the treatment of this category of patients. With the advent of new drugs, approaches to long-term prophylaxis in patients with HAE are changing. The article discusses the difficulties in the diagnosis and treatment of hereditary angioedema, analyzes the reasons for the late diagnosis of this pathology on the example of a specific patient, discusses the possibilities of prospective treatment in the case of a severe course of HAE.

Keywords: hereditary angioedema, HAE, marginal erythema, C1 inhibitor, angioedema, urticarial.

Наследственный ангиоотек относится к редким (орфанным) заболеваниям и является первичным иммунодефицитом без инфекционных проявлений, в основе которого лежит генетическая предрасположенность. Однако, обращая внимание на семейный анамнез, необходимо учитывать, что в 20-25% случаев возможна вновь возникшая мутация в гене, что не исключает данный диагноз. В патогенезе заболевания лежит дефект системы комплемента: дефицит или/и снижение функциональной активности С1-ингибитора (С1-ИНГ), следствием чего после определенного каскада реакций является усиленное образование брадикинина, приводящее к увеличению сосудистой проницаемости обратимого характера [1].

Наследственный ангиоотек описан более 100 лет назад W. Osler, тем не менее отмечается гиподиагностика данной патологии, что связано с низкой осведомленностью врачей различных специальностей о данном заболевании, особенностями лабораторной диагностики. По данным литературы, задержка в постановке диагноза НАО составляет в среднем 8,5 года от дебюта заболевания в связи с отсутствием специфических симптомов [2].

Существуют определенные трудности в диагностике НАО, в том числе и у детей: средний возраст при постановке диагноза наследственного ангиоотека у 25 детей, обследованных в США, с положительным по НАО семейным анамнезом составил 7,2 года. Средний возраст к моменту диагностики у детей с НАО в Бразилии составил $8,3 \pm 5$ лет, при этом у 94% среди обследуемых имелись симптомы заболевания (пациенты до 18 лет) [2].

Ключевыми клиническими проявлениями данной патологии являются рецидивирующие отеки глубоких слоев кожи и слизистых оболочек различной локализации. Длительность таких отеков переменчива - от 3-5 дней до 10 суток. Отеки могут проходить самостоятельно. Характерной особенностью отеков является отсутствие эффекта от применения у пациента антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов и эпинефрина. В редких случаях возможно самостоятельное разрешение отека на фоне применения антигистаминных препаратов или глюкокортикостероидов, что задерживает постановку диагноза НАО.

Длительность интервалов между обострениями тоже переменчива и может изменяться у любого пациента. Обострению заболевания могут способствовать триггерные факторы, также отеки могут возникать и независимо от каких-либо воздействий [3].

При дифференциальной диагностике отеков следует учитывать их особенности у больных с НАО - отсутствие изменения окраски кожи над отеком, повышения местной температуры над ним; кожный зуд также неспецифичен для наследственных ангиоотеков.

В литературе описаны редкие клинические проявления заболевания: интенсивные головные боли, не чувствительные к действию анальгетиков; сильные боли и затруднение при мочеиспускании, отеки мышц, суставов, боль в области пищевода, грудной клетки [1].

В ряде случаев описаны так называемые предвестники отеков: слабость, парестезии, депрессия, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема. Маргинальная эритема представляет собой кожный синдром: высыпания розово-красного цвета, не возвышающиеся над кожей, в отличие от крапивницы, без зуда и шелушения. Высыпания проходят бесследно в течение нескольких часов или 2 суток. В определенных случаях маргинальная эритема может быть самостоятельным проявлением заболевания [1].

Клинические проявления НАО у детей также характеризуются рецидивирующими отеками различной локализации, не сопровождаются зудом; при отсутствии лечения отеки могут сохраняться в течение нескольких дней, а затем спонтанно купироваться. Отеки могут возникать в любом возрасте после рождения. Сообщаемый возраст начала отеков колеблется от 4,4 до 18 лет со средним возрастом первого приступа в возрасте 10 лет. Раннее появление симптомов может определять более тяжелое последующее течение заболевания. У детей большинство приступов происходит без четко определенного триггера. Подкожный слой верхних или нижних конечностей является самым ранним и наиболее распространенным местом локализации ангиоотека у детей [2].

У детей с НАО в случае возникновения отека стенки кишечника возникают связанные с ним симптомы коликообразных болей в животе, тошнота, рвота и диарея; требуется дифференциальная диагностика с другими состояниями, так как эти симптомы часто встречаются в детской популяции.

Отек гортани, как правило, возникает в возрасте 11-45 лет, средний возраст составляет 26 лет. Самый ранний отек гортани был зарегистрирован у ребенка в возрасте 3 лет. У детей в 42-58% случаев встречаются продромальные синдромы, включая маргинальную эритему. Кожные поражения с определенным внешним видом могут напоминать кожный синдром при вирусных и бактериальных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, периодическом лихорадочном синдроме. В некоторых случаях сыпь может напоминать крапивницу. У таких пациентов верификация диагноза НАО проходит дольше [2].

Лабораторные исследования необходимы для подтверждения или исключения диагноза НАО. Скрининговым тестом, имеющим чувствительность от 81% до 96%, является определение уровня С4, однако в редких случаях С4 может быть нормальным между атаками. Исследование уровня антигена С1-ингибитора и уровня функциональной активности С1-ингибитора необходимо для окончательного подтверждения или исключения диагноза НАО. Снижение уровня и функциональной активности С1-ингибитора характерно для НАО 1-го типа (<50% от нормы), тогда как снижение только функциональной активности С1-ингибитора (<50% от нормы) - для НАО 2-го типа.

У детей исследования уровня С4-компонента комплемента, уровня и функциональной активности С1-ингибитора рекомендуется проводить в возрасте старше 1 года.

В ряде случаев возможно проведение генетического исследования [4, 5].

В случае подтверждения диагноза НАО необходимо определиться с лечебной тактикой у каждого конкретного пациента. Основным подходом к фармакологической помощи при НАО является в себя 4 принципа: эффективные решения при неотложной помощи «по требованию», раннее лечение для предотвращения развития приступа, лечение приступов независимо от места локализации и включение долгосрочной профилактики на основе консенсуса врача и пациента. За последние годы подходы к долгосрочной профилактике у пациентов с НАО изменились за счет появления новых методов лечения, имеющих большую эффективность, безопасность и легкость в применении для самостоятельного использования. Принятие решения о долгосрочной профилактике основывается на ее целесообразности для каждого конкретного пациента. При этом должны учитываться частота атак, тяжесть отеков, сопутствующие заболевания, доступ к неотложной помощи, качество жизни пациента [1, 2, 6].

Во всем мире данная патология активно изучается, что привело к новому пониманию патогенетических особенностей НАО, изменению классификации болезни, выделению в отдельную группу больных без дефицита С1-ингибитора и в связи с этим - к изменению подходов к лечению данной категории пациентов. С появлением новых лекарственных препаратов меняются подходы к долгосрочной профилактике у больных НАО.

К новым лекарственным препаратам, зарегистрированным недавно в Российской Федерации для долгосрочной профилактики у пациентов с НАО старше 12 лет, относится ланаделумаб (такзайро) - человеческое моноклональное антитело, ингибитор калликреина плазмы.

Согласно рекомендациям Медицинского консультативного совета США по лечению наследственного ангиоотека (2020 г.), ланаделумаб относится к препаратам первой линии для долгосрочной профилактики у больных с НАО. В ходе проведенных клинических исследований в течение 2,5 лет были показаны эффективность и безопасность данного препарата для долгосрочной профилактики. В III фазе исследования HELP OLE показано, что ланаделумаб в дозе 150 мг каждые 4 недели, 300 мг каждые 4 недели и 300 мг каждые 2 недели значительно уменьшил частоту приступов у пациентов, при этом самая высокая доза является наиболее эффективной (снижение количества приступов на 86,9%). Основными нежелательными реакциями на фоне применения ланаделумаба являлись реакции в месте введения препарата или головокружение. Рекомендованная FDA начальная доза ланаделумаба составляет 300 мг каждые 2 недели. Интервал дозирования - 300 мг каждые 4 недели - может быть рассмотрен через 6 месяцев для хорошо контролируемых пациентов (без приступов) [4].

Цель исследования: анализ клинического случая поздней диагностики наследственного ангиоотека у ребенка с манифестными симптомами в виде маргинальной эритемы для

улучшения диагностики данной патологии. Данное наблюдение демонстрирует сложности как в ранней диагностике, так и в лечении этой редкой патологии.

Материалы и методы исследования: проведен ретроспективный анализ клинического случая (анамнестических данных, результатов клинического обследования, лабораторных методов исследования) тяжелого течения наследственного ангиоотека.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациент А., 2001 г. рождения, с 2-летнего возраста наблюдался у педиатра, аллерголога-иммунолога с жалобами на периферические отеки различных частей тела (лица, шеи, верхних и нижних конечностей, туловища), боли в животе разной степени тяжести, кожные высыпания, генерализованные по всему телу, сопровождающиеся чувством жжения, иногда - зудом.

Из анамнеза: ребенок от третьей беременности, протекавшей на фоне ОРВИ в первой половине беременности у 36-летней женщины, анемии 1-й степени во второй половине беременности. Роды вторые срочные, патологические, путем операции кесарева сечения. Масса тела при рождении ребенка 3420 г, длина тела 55 см. Из перенесенных заболеваний - частые ОРВИ, острый обструктивный бронхит с первого года жизни, ветряная оспа.

Из анамнеза болезни

В 1 год 6 месяцев мальчик обследовался по поводу отека в области левого голеностопного сустава. С этого времени и по достижении 7-8 лет - ежегодные госпитализации до 5 раз в год по поводу рецидивирующей крапивницы (кожный синдром описывался как обильные высыпания в виде волдырей различной величины и формы, возвышающихся над уровнем кожи, с яркой отечной эритемой, сопровождающейся жжением и зудом), периферических ангиоотечков. Однократная госпитализация РАО по поводу отека гортани. Первые 3-4 года рецидивы ангиоотечков связывали с погрешностью в диете. Получал лечение: зиртек, кетотифен, рузам, эриус, глюкокортикостероиды. Со слов матери, после введения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов для купирования ангиоотечков отмечалась положительная динамика - разрешение отека.

При лабораторном исследовании: общий иммуноглобулин Е - 2500 МЕ/мл (N до 70 МЕ/мл), специфические IGE (яичный белок, коровье молоко, соевые бобы, говядина, морковь, яичный желток, мясо курицы) - отрицательно.

На фоне проводимого лечения - рецидивы периферических ангиоотечков различной локализации практически ежемесячно, не всегда сопровождающиеся кожными высыпаниями по типу крапивницы, провоцируются как травматизацией, нарушением диеты, так и возникают спонтанно, купируются приемом антигистаминных препаратов или разрешаются

самостоятельно в течение 3-4 дней. Эпизодически беспокоили кратковременные боли в животе, спонтанно проходящие, без нарушения стула.

В 2011 г. находился на обследовании и лечении в отделении аллерго-пульмонологии клиники Санкт-Петербургской педиатрической медицинской академии МЗ и социального развития РФ. Данные лабораторного обследования, проведенного в период госпитализации: общий иммуноглобулин E - 843 МЕ/мл (N до 100 МЕ/мл). Компоненты комплемента - C1-ингибитор - 257 (N 150-350), C3a - 0,34 (N 0,05-0,15), C4 - 162 (N 200-500). Антиглиадин IgG 19,1 ед/мл (N до 35), антиглиадин IgA - 16,6 ед/мл (N до 40), антиТглю IgG 14,0 ед/мл (N до 25), антиТглю IgA 10,0 ед/мл (N до 20). Проводились провокационные тесты - тест с аутоывороткой - отрицательный. Холодовая проба (Дункан-тест) - гиперемия 3,0х3,0 см, обострения крапивницы, отека не было. Антитела IG M, IG G к антигенам клонорха, эхинококка, токсокар, аскарид, лямблий - отрицательные. Выписан с диагнозом: Хроническая идиопатическая крапивница и ангиоотеки; тяжелое, рецидивирующее течение. Наследственный ангионевротический отек 2-го типа (относительный?). Хронический гастроудоденит. Нр-ассоциированный, обострение. Получал лечение: супрастин, энтерогель, одестон, ультоп, амоксиклав, трихопол. Рекомендовано: при обострении крапивницы и ангиоотечков - эпсилонаминовая кислота 8-12 г/сутки в 3-4 приема или транексамовая кислота 1-3 г/сутки.

В 2012 г. находился на обследовании и лечении в ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» г. Москвы, где установлен диагноз: Наследственный ангиоотек, связанный с нарушением в системе комплемента (подтвержден молекулярно-генетическим методом: мутация в гене SERPING1 с. 981_987 del 17 в гетерозиготном состоянии).

С 2012 г., согласно рекомендациям ФГБУ «МНИИ педиатрии и детской хирургии» г. Москвы получал симптоматическое лечение транексамовой кислотой по 0,5-1 г внутрь 3 раза в сутки, позитивного влияния на течение заболевания данная терапия не оказывала.

В июле 2014 г. находился на обследовании и лечении в Институте Астмы Аллергии и иммунологии (Нью-Йорк, США). Ребенок был включен в многоцентровое открытое нерандомизированное исследование для оценки переносимости и безопасности однократной дозы экаллантида (Калбитор) при его подкожном введении детям и подросткам с наследственным ангиоотеком.

Во время нахождения в США пациенту по рекомендации Института Астмы Аллергии и иммунологии (Нью-Йорк, США) вводились лекарственные препараты группы ингибитора C1-эстеразы человека (цинрайз, беринерт) для профилактики приступов, икатибант для купирования отеков. В результате терапии перечисленными препаратами достигнут выраженный положительный клинический эффект. Нежелательных реакций и побочных эффектов на введение препаратов не наблюдалось. Поэтому по жизненным показаниям было

рекомендовано продолжить использовать данные препараты при развитии острых приступов НАО (препараты были выданы на руки для home-терапии на один год).

В 14-летнем возрасте пациента (2015-2016 гг.) отмечается ухудшение в клинических проявлениях заболевания: обострения возникают до 2 раз в месяц, интенсивные боли в животе стали иногда сопровождаться рвотой, купировались внутривенным введением ингибитора С1-эстеразы человека (беринерт) в дозе 1000 МЕ. Заболевание приобрело прогрессирующий характер, отмечаются значительное уменьшение длительности ремиссий, учащение приступов обострения, утяжеление клинических проявлений.

В связи с этим, опираясь на перечисленные факты, для снятия острых приступов НАО была предпринята попытка использования икатибанта (физазира) «off label», учитывая возраст ребенка - 15 лет (на тот момент регистрации икатибанта (физазира) в РФ показание для применения – возраст с 18 лет). На фоне введения икатибанта (физазира) отмечался выраженный мышечный болевой синдром, в связи с чем пациент отказался от введения препарата.

В 2018 г. госпитализировался 20 раз в связи с возникновением ангиоотечек различной локализации, абдоминального синдрома в педиатрическое отделение ДККБ им. А.К. Пиотровича г. Хабаровска.

С января 2019 г. пациент переведен на долгосрочную профилактику ингибитором С1-эстеразы человека (беринерт) в дозе 500 МЕ 2 раза в неделю, а также при развитии ангиоотечек был назначен беринерт в дозе 500-1000 МЕ. За 2019 г. был госпитализирован по тяжести состояния 5 раз, преобладали выраженный абдоминальный синдром, периферические ангиоотеки. Перед развитием отека у мальчика, как правило, манифестировала маргинальная эритема, имеющая атипичные черты – высокую плотность высыпаний, очень интенсивный красный цвет, периодически - по типу кольцевидной эритемы.

Данные лабораторного обследования от 25.03.2019 г.: компоненты комплемента: С3- 0,95 г/л (0,9-1,8 г/л), С4 - 0,075 г/л (0,1-0,4 г/л), С1-ингибитор комплемента количественный - 0,049 г/л (0,21-0,39 г/л). Проведено молекулярно-генетическое исследование матери, отца, сестры - генетического дефекта в гене SERPING 1 не выявлено.

В октябре 2019 г. состоялась плановая госпитализация в иммунологическое отделение ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, где рекомендовано увеличение профилактической дозы ингибитора С1-эстеразы человека (беринерта) до 1000 МЕ 2 раза в неделю. При дообследовании: специфические Ig E - выявлена сенсibilизация Der. Pteronyssis - 1-й класс, смеси пыльцы деревьев (раннее цветение) - 2-й класс.

На фоне введения профилактической дозы беринерта 1000 МЕ 2 раза в неделю сохраняются рецидивирующие периферические ангиоотеки, выраженный абдоминальный

синдром, сопровождающийся рвотой, что требует дополнительного введения беринерта в дозе 1000 МЕ для купирования отеков в среднем 1-2 раза в 2-3 недели.

Заключение

В данном случае задержка постановки диагноза НАО составляет 8 лет. В дебюте заболевания заподозрить НАО действительно было трудно в связи с:

1) отсутствием семейного анамнеза, очень ранним дебютом заболевания;

2) отмечаемым эффектом от применения антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов - возможно спонтанное разрешение отеков, что может быть ошибочно расценено как эффект от лечения;

3) кожным синдромом у пациента: в раннем детском возрасте кожные элементы описывались как характерные для крапивницы (обильные высыпания в виде волдырей различной величины и формы, возвышающиеся над уровнем кожи, с яркой отечной эритемой, сопровождающиеся жжением и зудом), могли носить сливной характер; кроме того, маргинальная эритема появляется, как правило, перед приступом ангиоотека, а в дебюте заболевания у пациента такой зависимости не отмечалось. Впоследствии такая зависимость появилась, но кожный синдром характеризовался высокой плотностью высыпаний, очень интенсивным красным цветом, периодически - по типу кольцевидной эритемы. Трудно исключить наличие у больного в том числе крапивницы как самостоятельной патологии.

4. По данным лабораторного исследования у пациента с 2-летнего возраста неоднократно регистрировался высокий уровень общего иммуноглобулина Е. Впоследствии при исследовании специфических Ig E выявлена сенсibilизация Der. Pteronyssis - 1-й класс, смеси пыльцы деревьев (раннее цветение) - 2-й класс.

При однократном исследовании уровня C1-ингибитора комплемента количественного наблюдался нормальный уровень. Отмечалось некоторое снижение показателя C4 (C4 - 162 при норме 200-500), но данный показатель не соответствовал критериям для постановки диагноза (<50% от нормы).

Диагноз НАО у пациента не вызывает сомнения. На сегодняшний день изменение тактики лекарственной терапии для долгосрочной профилактики у пациента в качестве замены имеющейся терапии на ингибитор калликреина плазмы (ланаделумаб), возможно, окажет положительный эффект на течение заболевания.

Значение имеющейся аллергопатологии в клинической картине пациента требует дальнейшего уточнения.

Список литературы

1. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с наследственным ангиоотеком // Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М., 2019. С. 69-89.
2. Farkas H., Martinez-Saguer I., Bork K., Bowen T., Craig T., Frank M., Germeis A.E., Grumach A.S., Luczay A., Vargal L., Zanichelli A. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1inhibitor deficiency. Allergy. 2017. Vol. 72. Is. 2. P. 300-313.
3. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., Aygoren-Pusun E., Betschel S., Bork K., Bowen T., Boyse H.B., Farkas H., Grumach A.S., Hide M., Katelaris C., Lockey R., Longhurst H., Lumry W.R., Martinez-Saguer I., Moldovan D., Nast A., Pawankar R., Potter P., Riedl M., Ritchie B., Rosenwasser L., Sanchez-Borges M., Zhi Y., Zuraw B., Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update. Allergy. 2018. Vol. 73. Is. 8. P. 1575-1596.
4. Busse P.J., Christiansen S.C., Riedl M.A., Banerji A., Bernstein J.A., Castaldo A.J., Craig T., Davis-Lorton M., Frank M.M., Li H.H., Lumry W.R., Zuraw B.L. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. J. of Allergy & Clin. Immunology: in Practice. 2021. Vol. 9. Is. 1. P. 132-150.
5. Дробик О.С. Международные рекомендации по диагностике и лечению наследственных и приобретенных ангиоотечков // Эффектив. фармакотерапия. Аллергология и иммунология. 2013. Вып. 20. № 1. С. 34-43.
6. Кондратенко И.В., Бологов А.А. Наследственный ангионевротический отек // Первичные иммунодефициты. М., 2020. С. 745-756.