



1 - 2020

ISSN 1027-7218

Ежемесячный
научно-
практический
журнал

ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

QUANTIUM
PROFECTO
ARTIUM
MEDICINA
NOBILISSIMA

Из всех наук
(искусств)
безусловно
медицина -
самая
благородная

Клиническая медицина

- Петухов В. И., Кубраков К. М., Корнилов А. В., Кунцевич М. В.** Особенности системных воспалительных реакций у пациентов с неспецифическими гнойно-воспалительными заболеваниями позвоночника 5
- Жуковская С. В., Можейко Л. Ф.** Эстрадиол как прогностический маркер развития синдрома гиперстимуляции яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий 12

Организация здравоохранения, гигиена и эпидемиология

- Гурьянова И. Е., Полякова Е. А., Ищенко А. А., Белевцев М. В., Пугачева В. В., Скоповец Е. Я., Жаранкова Ю. С., Пугач О. И., Лебедь В. И., Алейникова О. В.** Клиническая эпидемиология и молекулярная генеалогия врожденного ангионевротического отека 18

Лекции и обзоры

- Абаев Ю. К.** Хороший доктор. Часть 6. Трудный пациент 24
- Шалькевич Л. В., Ивашина Е. Н., Кудлач А. И.** Координационная функция у детей: значимость определения и методы выявления нарушений 34
- Тихон Н. М.** Проблема аллергии и иммунной толерантности у детей 42

Обмен опытом

- Мычко Д. Д., Синкевич О. Р., Зазыбо Ю. А., Демешко П. Д.** Оптимизация продолжительности сеанса лучевой терапии при раке молочной железы 51

История медицины

- Абаев Ю. К.** Слово и дело профессора В. Л. Боголюбова 57

Сокровища медицинской мысли

- Боголюбов В. Л.** Личность врача в медицине 62

Деловая информация

- Дайджест медицинской литературы 69

Съезды, конференции, совещания

- Резолюция международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», 14—15 ноября 2019 года 70

Круглый стол

- Медицинские ассоциации: проблемы и пути решения 73

Clinical Medicine

- Petukhov V. I., Kubrakov K. M., Kornilov A. V., Kuntsevich M. V., Ermashkevich S. N.** Peculiarities of inflammatory reactions in patients with spine non-specific diseases
- Zhukovskaya S. V., Mozheyko L. F.** Estradiol as prognostic marker of ovarian hyperstimulation syndrome in assisted reproductive technologies

Public Health Organization, Hygiene and Epidemiology

- Guriyanova I. E., Polyakova E. A., Ishchenko A. A., Belevtsev M. V., Pugacheva V. V., Skopovets E. Ya., Zharankova Yu. S., Pugach O. I., Lebed V. I., Aleinikova O. V.** Clinical epidemiology and molecular genealogy of hereditary angioedema

Lectures and Reviews

- Abayev Yu. K.** Good doctor. Part 6. Tough patient
- Shalkevich L. V., Ivashina E. N., Kudlatch A. I.** Coordination in children: value of violations definition and identification methods
- Tsikhon N. M.** Problems of childish allergy and immune tolerance

Sharing Experience

- Mychko D. D., Sinkevich O. R., Zazybo Yu. A., Demeshko P. D.** Breast cancer beam-on session duration optimization

History of Medicine

- Abayev Yu. K.** Professor V. L. Bogolyubov's words and actions

Treasury of Medical Thoughts

- Bogolyubov V. L.** Doctor's personality in medicine

Business Information

- Digest of medical publications

Congresses, Conferences, Meetings

- Resolution of international scientific-and practical conference «Health and Environment», October 14—15, 2019

Talking at Round Table

- Medical associations: problems and lines of attack on solving them



¹И. Е. ГУРЬЯНОВА, ¹Е. А. ПОЛЯКОВА, ³А. А. ИЩЕНКО, ¹М. В. БЕЛЕВЦЕВ, ¹В. В. ПУГАЧЕВА,
¹Е.Я. СКОПОВЕЦ, ¹Ю. С. ЖАРАНКОВА, ²О. И. ПУГАЧ, ²В. И. ЛЕБЕДЬ, ¹О. В. АЛЕЙНИКОВА

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ ГЕНЕАЛОГИЯ ВРОЖДЕННОГО АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОГО ОТЕКА

¹РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, Минск, Беларусь,
²РОО «Помощь пациентам с наследственным ангиоотеклом», Минск, Беларусь,
³General Medicine Department, ASST-Fatebenefratelli-Sacco, Милан, Италия

Цель исследования. Провести клинко-эпидемиологический и молекулярно-генеалогический анализ наследственного анамнеза пациентов с врожденным ангионевротическим отеком (ВАО).

Материал и методы. Проанализированы данные 50 пациентов РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, из них 7 (14%) имели тип II ВАО и 43 (86%) — тип I.

Результаты. Медиана возраста пациентов, когда проявились первые симптомы заболевания, составила 12 лет; возраста, когда был поставлен диагноз — 32,5; медиана отсрочки постановки диагноза — 17,5 года. При этом у 6 пациентов диагноз ВАО был поставлен еще на «досимптомной» стадии на основании выявленной мутации, характерной для их семей.

Заключение. Зависимых корреляций между типом мутации и степенью тяжести проявления заболевания, а также между проявлением первых симптомов и типом мутации не обнаружено. Наследственная форма заболевания выявлена у 42 (84%) пациентов, что подтверждает необходимость проведения молекулярно-генеалогического обследования пациентов.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, дефицит С1-ингибитора, ангионевротический отек.

Objective. To make a clinic-epidemiological and molecular-genealogic analysis of the hereditary anamnesis of patients suffering from hereditary angioedema (HAE).

Materials and methods. The records of fifty patients of the RSPC for Childish Oncology, Hematology, and Immunology including those of seven (14%) children with HAE type II and 43 (86%) subjects with HAE type I were analyzed.

Results. The median of the patients' age when the first disease symptoms were observed was 12 yrs; of the disease diagnosing — 32.5 yrs the diagnosis being 17.5 yrs late. At the same time, HAE had been diagnosed at the asymptomatic stage at six patients basing on the mutation characteristic for their families.

Conclusion. No correlation was found between the C1 inhibitor function level and the severity score or the age at first attack. Moreover, there was no correlation between the different types of mutations and the clinical phenotype. Among the identified patients, the mutation hereditary type was detected in 42 (84%) patients confirming the significance for carrying out molecular genetic analyzes.

Key words: hereditary angioedema, C1 inhibitor deficiency, C1 inhibitor dysfunction, angioedema.

HEALTHCARE. 2020; 1: 18—23.

CLINICAL EPIDEMIOLOGY AND MOLECULAR GENEALOGY OF HEREDITARY ANGIOEDEMA

I. E. Guriyanova, E. A. Polyakova, A. A. Ishchenko, M. V. Belevtsev, V. V. Pugacheva, E. Ya. Skopovets, Yu. S. Zharankova, O. I. Pugach, V. I. Lebed, O. V. Aleinikova

Ангионевротический отек является результатом множества патофизиологических процессов, приводящих к кратковременному, локализованному набуханию подкожного слоя или подслизистого слоя дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта [1].

Врожденный ангионевротический отек (ВАО) представляет собой редкое аутосомно-доминантное заболевание, в основе которого чаще всего лежит мутация в гене *SERPING1*, кодирующем С1-ингибитор [2]. Различают 3 типа ВАО. Тип I характеризуется количественным дефицитом С1-INH (≈85%), тип II — функциональным (≈15%). С 2000 г. была выделена новая форма ВАО с нормальным уровнем С1-INH, которая

имеет сходный клинический фенотип с ВАО с мутацией в гене *SERPING1* (С1-INH-HAE), — ВАО тип III (<1%) (рис. 1) [3].

Частота встречаемости типов I и II ВАО оценивается 1 случай на 10 000—50 000 населения соответственно. Тип III встречается крайне редко: по состоянию на 2018 г. во всем мире описано всего 208 семей с данным типом [4].

ВАО — это редкое заболевание и серьезная проблема как для общества в целом, так и для пациентов и членов их семей. Патофизиологическая основа ВАО — это прежде всего сосудистая реакция на чрезмерный местный синтез брадикинина [5].

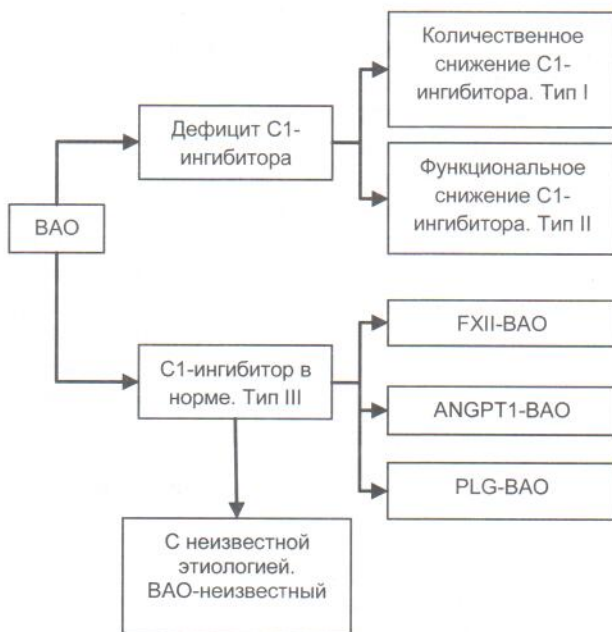


Рис. 1. Схема разделения врожденного ангионевротического отека по типам

BAO может развиваться внезапно и проявиться в любом возрасте. У большинства пациентов дебют заболевания типов I и II возникает в возрасте 4—11 лет, типа III — в возрасте после 20 лет. К его развитию могут привести психоэмоциональный стресс, хирургические вмешательства (в том числе стоматологические манипуляции), употребление некоторых продуктов питания, травмы, сдавливание конечностей, физическое напряжение, беременность, менструация, прием лекарственных препаратов определенных групп (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); антагонисты рецепторов ангиотензина II; ибупрофен; препараты, содержащие эстрогенные гормоны и др.) [6], но большинство приступов возникают спонтанно. Отеки желудочно-кишечного тракта часто имитируют острый аппендицит и другие варианты острых состояний брюшной полости, что приводит к необоснованным и часто повторным оперативным вмешательствам. При абдоминальных отеках возможно наличие сопутствующих симптомов: вздутие живота, спазмы в животе, тошнота, рвота, диарея, задержка мочи. Отеки слизистой гортани, носа, языка потенциально опасны для жизни вследствие того, что может развиваться асфиксия. Предвестниками отеков нередко являются затрудненное глотание, осиплость голоса, гнусавость, охриплость, беспокойство, одышка [7].

Ангионевротический отек часто имеет ассиметричную форму и разную локализацию. Аллергическая сыпь отсутствует, хотя у 25% пациентов может присутствовать крапивница без характерного для аллергических реакций зуда. Формируются отеки достаточно медленно (в течение 12—36 ч) и исчезают в течение 2—5 сут, абдоминальные отеки — в течение 12—

24 ч. Клинические проявления сильно различаются: от практически бессимптомного течения заболевания до атак, угрожающих жизни.

При диагностике BAO очень важно применять клинико-генеалогический метод. Для получения сведений о заболеваниях пробанда и его родственников применяют опрос, анкетирование, клиническое обследование, данные истории болезни или амбулаторных карт. Сбор информации включает сведения о 3—4 поколениях одной семьи. Сначала собирают информацию о заболевании у пробанда, проводят его клиническое и лабораторное обследование. На основании выявленной мутации у пациента обследуют других ближайших родственников: его родителей, родных братьев и сестер, детей. При выявлении мутации у одного из родителей исследуют родственную линию этого родителя. При выявлении мутации у родственника проверяют наличие мутации у всех его потомков, даже у детей без признаков клинической манифестации заболевания.

На основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.12.2009 № 1201 «О совершенствовании организации медицинской помощи детям с первичными врожденными иммунодефицитами» на базе РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии начали оказывать диагностическую помощь пациентам с BAO. К 2014 г., когда вступил в силу приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 15.04.2014 № 394 «О совершенствовании диагностики и лечения пациентов с первичным иммунодефицитом у взрослых», в регистре было зафиксировано 3 пациента с генетически подтвержденным диагнозом BAO. Таким образом сформировалась законодательная база о более углубленной диагностике пациентов с предположительным диагнозом BAO. Были внедрены новые молекулярно-биологические методы, расширился перечень показаний для исследования. Огромную помощь по выявлению пациентов с BAO в Беларуси оказывает Республиканское общественное объединение «Помощь пациентам с наследственным ангиоотечком», которое функционировало с 2010 г. в рамках РОО «Спасем иммунитет», и в 2017 г. было зарегистрировано как отдельная общественная организация. С 2018 г. для диагностики BAO нами было внедрено высокопроизводительное секвенирование (NGS) ампликонов гена *SERPING1*. Применение высокопроизводительного секвенирования для генетической диагностики BAO помогло более точно и быстро проанализировать весь ген *SERPING1*, а также значительно сократить расходы для выполнения молекулярно-генетического исследования. В результате проведенной работы в национальном регистре уже зарегистрировано 50 пациентов из 21 неродственной семьи с генетически подтвержденным BAO (рис. 2).

Цель — провести клинико-эпидемиологический и молекулярно-генеалогический анализ пациентов с BAO.

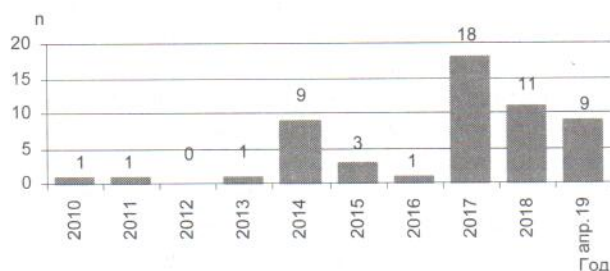


Рис. 2. Количество пациентов с выявленным врожденным ангионевротическим отеком

Материал и методы

По результатам иммунологической и молекулярно-генетической диагностики в исследование включено 50 пациентов (32 (64,0%) женского и 18 (36,0%) мужского пола) из 21 неродственной семьи, которым на основании выявленного генетического нарушения и клинической картины отеков был поставлен диагноз ВАО. Из них 12 (24,0%) пациентов были в возрасте до 18 лет и 38 (76,0%) пациентов — в возрасте 18 лет и старше. У 7 (14,0%) пациентов из 3 неродственных семей выявлены миссенс-мутации, приводящие к формированию типа II ВАО. Остальные выявленные мутации приводили к формированию типа I ВАО (табл. 1). Мутации *de novo* были выявлены у 8 (16,0%) пациентов, то есть их семейный анамнез не был отягощен.

По месту проживания пациенты распределились следующим образом: из Гродненской и Минской областей — по 13 пациентов, из Гомельской — 8, Витебской — 5, Могилевской — 4, Брестской — 7.

Генетическое нарушение определяли путем проведения капиллярного секвенирования на генетическом анализаторе ABI 3130 (Hitachi). С 2018 г. для генетической диагностики ВАО внедрено высокопроизводительное секвенирование (NGS) ампликонов гена *SERPING1* на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina). У всех пациентов и/или их официальных опекунов было получено информированное согласие. Статистическую обработку данных выполняли по следующим параметрам: пол (м/ж); возраст (возраст проявления первых симптомов, возраст на момент постановки диагноза, отсрочка в постановке диагноза); причины атак (стресс, травма, инфекция, медикаментозные препараты, неизвестно); оценку тяжести атак

определяли по критериям BYGUM [8]. Данные брали из анкет, заполненных пациентами. При заполнении анкеты опрашиваемым разрешали отмечать несколько вариантов ответов на один вопрос.

Для определения зависимости между типом мутации и тяжестью протекания атак использовали критерий Краскела — Уоллиса (K — W). За H_0 приняли гипотезу о том, что степень тяжести протекания атак будет различаться в зависимости от типа мутации.

Результаты представляли в виде таблиц и рисунков, выполненных в программах Word и PowerPoint. Для установления зависимости между типом мутации и тяжестью протекания атак использовали описательную статистику с помощью пакета StatSoft 8.0.

Результаты и обсуждение

Доминирующее количество пациентов выявлено в Минской, Гродненской и Гомельской областях, это связано в том числе с тем, что в данных областях функционируют специализированные медицинские учреждения (РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии; РНПЦ радиационной медицины и экологии человека) и РОО «Помощь пациентам с наследственным ангиоотеклом».

Семейная история и клинические данные пациентов были систематизированы и сведены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, в семье № 1 характерная семейная мутация была выявлена у 7 пациентов, в семьях № 2 и 4 — по 5 пациентов; в семьях № 5 и 23 — по 3 пациента; в семьях № 7, 12, 13, 22 — по 2 пациента; в семье № 9 — у 1 пациента; в семье № 10 — у 5 пациентов; в семьях № 3, 6, 8, 11, 14, 15, 16, 17, 18 — по 1 пациенту; в семье № 19 — у 4 пациентов. Для 8 семей мутация была выявлена как *de novo*, поэтому семейный анамнез еще не был отягощен. В оставшихся двух семьях с представленным в них только одним пациентом семейный анамнез присутствовал, но в семье № 9 мама пациента умерла от отека гортани в 2009 г., в семье № 16 семейная история также присутствует еще у 12 пациентов, восемь из которых умерли от отека еще до постановки диагноза. Остальные 4 пациента отказались принимать участие в исследовании. В качестве доказательства того, как важно применять клинико-генеалогический метод в диагностике врожденных заболеваний, продемонстрируем родословную семьи № 1 (рис. 3).

Таблица 1

Демографическая характеристика пациентов с ВАО

Показатель	Тип I	Тип II	Всего
Количество пациентов	43 (86%)	7 (14%)	50 (100%)
Соотношение по полу (мужчины/женщины)	15/28	3/4	18/32
Медиана полных лет	31	39	33,5
Медиана возраста на момент постановки диагноза, лет	28	39	32,5

Таблица 2

Клинические данные пациентов с ВАО

ПНП/ПНС*	Пол	Возраст на момент			Отек			Оценка тяжести (BYGUM)	Отсрочка в постановке диагноза, лет
		проведения исследования	постановки диагноза	первых атак	кожных покровов	гортани	внутренних органов		
001/1	м	9	7	1	да	да	нет	6	6
002/1	м	16	7	4	да	да	да	8	3
003/2	ж	22	14	14	да	нет	нет	2	0
004/3	м	8	2	Не было					Досимптомно
005/4	м	25	20	1	да	да	нет	7	19
006/5	м	35	34	3	да	да	да	9	31
007/6	ж	18	13	1	да	да	да	9	12
008/1	м	40	35	<1	да	нет	да	7	34
009/9	м	62	57	<1	да	да	да	9	56
010/2	ж	68	63	22	нет	нет	да	2	41
011/4	м	25	21	3	да	да	да	9	18
012/4	ж	51	46	3	да	нет	да	7	43
013/4	ж	46	41	17	да	да	да	10	24
014/7	ж	31	27	18	да	нет	да	5	9
015/1	ж	4	1	Не было					Досимптомно
016/8	ж	20	16	15	да	да	да	6	1
017/9	ж	29	25	18	да	нет	нет	4	7
018/10	ж	15	13	3	да	да	да	7	10
019/11	м	25	23	12	да	да	да	6	11
020/2	м	39	37	28	да	нет	нет	4	9
021/12**	ж	50	48	3	да	да	да	8	45
022/1	ж	35	33	20	да	да	да	5	13
023/12**	ж	30	28	12	да	нет	да	6	16
024/7	ж	58	56	43	да	да	нет	4	13
025/2	ж	61	59	22	нет	нет	да	2	37
026/2	м	14	12	Не было					Досимптомно
027/13	ж	35	33	20	да	да	да	6	13
028/14	м	14	12	12	да	нет	нет	2	0
029/1	м	43	41	3	да	да	да	9	38
030/10	м	15	13	8	да	нет	да	3	5
031/10	ж	35	33	23	нет	нет	да	6	10
032/10	ж	55	53	14	да	да	да	7	39
033/10	ж	45	43	18	да	нет	да	5	25
034/13	ж	65	63	31	да	нет	нет	3	32
035/15	ж	26	24	17	да	да	да	9	7
036/5	ж	5	4	Не было					Досимптомно
037/5	м	59	59	20	да	да	да	6	39
038/4	ж	2	1	Не было					Досимптомно
039/16	ж	25	24	4	да	нет	да	4	20
040/17	ж	32	32	15	да	нет	да	6	17
041/18	ж	60	59	5	да	да	нет	5	54
042/19	ж	61	60	10	да	нет	нет	4	50
043/19	ж	10	10	9	да	нет	нет	2	1
044/19	м	17	16	Не было					Досимптомно
045/19	ж	39	39	10	да	нет	да	5	29
048/22**	ж	65	65	10	да	да	да	8	55
049/22**	м	55	55	17	да	нет	да	7	38
050/23**	ж	39	39	13	да	да	да	9	26
051/23**	м	38	38	14	да	нет	да	4	24
052/23**	м	21	21	9	да	нет	да	7	12

*ПНП — порядковый номер пациента; ПНС — порядковый номер семьи.

** Пациенты с типом II ВАО.

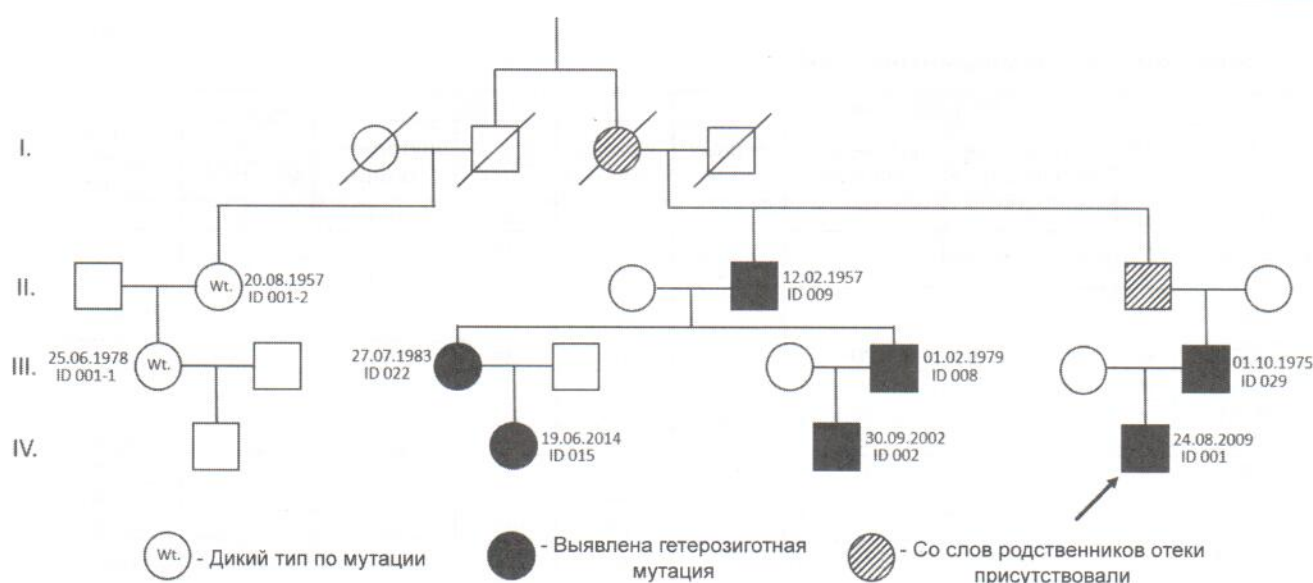


Рис. 3. Родословная семьи № 1

Важно поставить пациентам с ВАО точный диагноз как можно раньше. Риск смерти вследствие удушья во время отека в области гортани у недоинформированных пациентов может составлять 30—40% [9]. Среди родственников наших пациентов насчитывается 13 человек, смерть которых наступила в результате ангионевротического отека до постановки врачами правильного диагноза. В нашей выборке смертность от отека гортани составила 26%.

Как видно из табл. 2, возраст пациентов при проявлении первых симптомов варьировал от 9 мес до 43 лет (медиана составила 12 лет), возраст пациентов на момент постановки диагноза находился в диапазоне от 1 года до 65 лет (медиана составила 32,5 лет). Отсрочка постановки диагноза от момента возникновения первых отеков составила от 11 мес до 55 лет (медиана — 17,5 лет). Шести пациентам диагноз ВАО был поставлен еще до появления первых симптомов.

Анализ анкетных данных пациентов с ВАО в отношении локализации отеков показал следующее: 94% пациентов отмечали отек кожных покровов; 44% — отек гортани; 78% — отек внутренних органов.

В качестве предвестников отеков и сопутствующих реакций организма на отеки опрашиваемые указывали тошноту, рвоту, снижение артериального давления, вздутие живота, спазмы в животе, диарею, общее ухудшение самочувствия, обморочное или предобморочное состояние. Стресс как причину атак выбрали 26,4% пациентов, травму — 32,5%, инфекцию — 15,4%, медикаментозные препараты — 33,2%, причина неизвестна — 68%.

Мутационный скрининг кодирующей области гена *SERPING1* и прилегающих к ним сплайс-сайтов, по результатам которого пациентам был выставлен диагноз ВАО, выявил 20 различных мутаций. По типу мутации распределились следующим образом: 17

(34,0%) дефектов в сплайс-сайтах, 20 (40,0%) миссенс-мутаций, 8 (16,0%) небольших делеций, приводящих к сдвигу рамки считывания, 3 (6,0%) крупные делеции, 2 (4,0%) нонсенс мутации.

Поскольку при расчете непараметрического критерия Краскела — Уоллиса уровень значимости p составил 0,5153 ($n=44$), то есть уровень значимости $p < 0,05$ не достигнут, то H_0 можно отклонить. Таким образом, зависимой корреляции между типом мутации и степенью тяжести проявления заболевания не выявлено. Оценка степени тяжести варьировала от 2 до 10 баллов, медиана составила 6 баллов. Кроме того, не выявлено значимой корреляции между началом первых симптомов и типом мутации (коэффициент Спирмена: $-0,080$ при $p < 0,05$), возраст начала проявления заболевания варьировал даже среди членов одной семьи.

Полученные результаты показали, что большое разнообразие мутаций может привести к клиническому проявлению ВАО. Это подтверждает гипотезу о том, что клиническая тяжесть заболевания не связана строго с типом мутации, а скорее всего зависит от других не определенных на данный момент факторов, что соответствует ранее опубликованным данным [10—12].

Выводы

1. В результате проведенного клинико-эпидемиологического и молекулярно-генеалогического анализа для 50 пациентов (7 (14,0%) пациентов с типом II ВАО, 43 (86,0%) пациента с типом I ВАО), выявлено, что медиана возраста, когда проявились первые симптомы, составила 12 лет, когда был поставлен диагноз — 32,5; медиана отсрочки постановки диагноза составила 17,5 года. При этом для 6 пациентов на основании выявленной мутации, характерной для их семьи, поставлен диагноз «наследственный

ангионевротический отек» еще до появления симптомов заболевания.

2. С точки зрения локализации отеков пациенты распределились следующим образом: 94% указали отек кожных покровов, 44% — отек гортани, 78% — отек внутренних органов.

3. Степень тяжести отеков варьировалась от 2 до 10 баллов. Зависимой корреляции между типом мутации и степенью тяжести проявления заболевания, а также значимой корреляции между началом первых симптомов и типом мутации не выявлено.

4. Наследственный тип мутации обнаружен у 42 (84,0%) пациентов из 50, что подтверждает необходимость молекулярно-генетического обследования.

Работа выполнена при финансовой поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № М18М-004 от 30 мая 2018 г.).

Контактная информация:

Гурьянова Ирина Евгеньевна — научный сотрудник лаборатории иммунологических методов научного отдела. Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии. Ул. Фрунзенская, 43, 223053, д. Боровляны, Минский р-н. E-mail: guryanovairina1985@gmail.com.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И. Е. Г., М. В. Б.
Сбор и обработка материала: И. Е. Г., Е. А. П., В. В. П., О. И. П., В. И. Л., Е.Я.С.
Статистическая обработка данных: И. Е. Г., А. А. И., Ю. С. Ж.
Написание текста: И. Е. Г., М. В. Б.
Редактирование: И. Е. Г., А. А. И., М. В. Б., О. В. А.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Picero-Saavedra M., Ganzalez-Quevedo T. J. *The genetics of hereditary angioedema: a review. Rare Dis. Res. Treat.* 2017; 2(4): 14—9.
2. Ghazi A., Grant J. A. *Hereditary angioedema: epidemiology, management and role of icatibant. Biologics.* 2013; 7: 103—13.
3. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. *Classification, diagnosis and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. Allergy.* 2014; 69(5): 602—16.
4. Farkas H., Grumach A., Riedl M. *Pathophysiology and clinic of primary angioedema with normal C1 inhibitor. Primary angioedema with normal C1 inhibitor. What is new? 3th—5th October 2018. Villa Cagnola; editorial board: M. Cicardi. Gazzada Schianno (VA).* 2018.
5. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I. et al. *The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema. The 2017 revision and update. Allergy.* 2018; 73(8): 1575—96.
6. Bowen T., Cicardi M., Farkas H. et al. *International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Allergy Asthma Clin. Immunol.* 2010; 6(1): 24.
7. Bowen T., Cicardi M., Farkas H. et al. *Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114(3): 629—37.
8. Bygum A., Fagerberg C. R., Ponard D. et al. *Mutational spectrum and phenotypes in Danish families with hereditary angioedema because of C1 inhibitor deficiency. Allergy.* 2011; 66(1): 76—84.
9. Craig T., Pursun E. A., Bork K. et al. *WAO guideline for the management of hereditary angioedema. World Allergy Organ J.* 2012; 5(12): 182—99.
10. Cedzynski M., Madalinki K., Gregorek H. et al. *Possible disease-modifying factors: the mannan-binding lectin pathway and infections in hereditary angioedema of children and adults. Arch. Immunol. Ther. Exp.* 2008; 56(1): 69—75.
11. Lypez-Lera A., Garrido S., Roche O., Lypez-Trascasa M. *SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. Mol. Immunol.* 2011; 49(1-2): 18—27.
12. Xu Y. Y., Zhi Y.-X., Yin J. et al. *Mutational spectrum and geno-phenotype correlation in Chinese families with hereditary angioedema. Allergy.* 2012; 67(11): 1430—6.

Поступила 21.05.2019.

Принята к печати 27.09.2019.