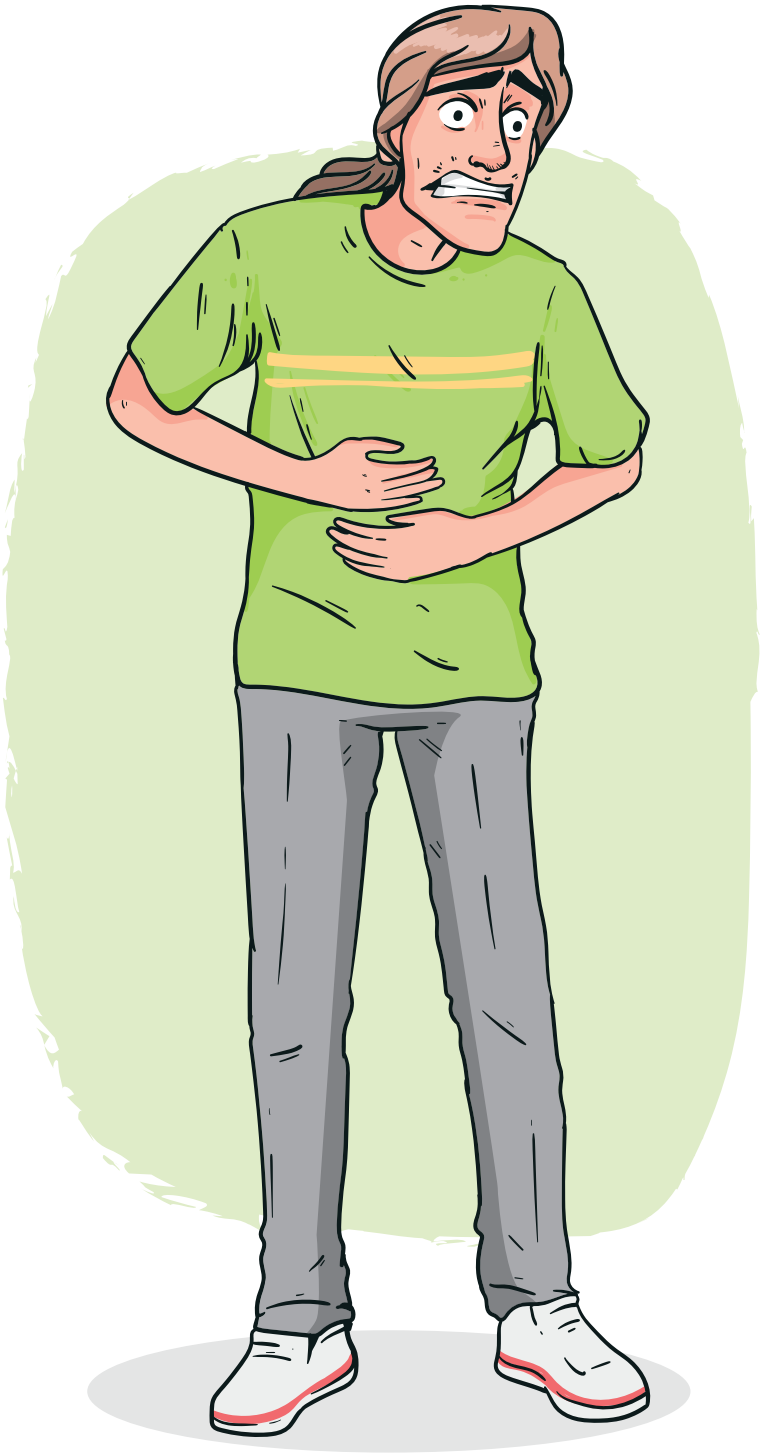


УВИДЕТЬ **СКРЫТОЕ**

Авторы:



Ирина Александровна Манто, к.м.н., врач – аллерголог-иммунолог клиники DocDeti, Москва, Россия



Екатерина Андреевна Шигина, врач – аллерголог-иммунолог клиники «Александрия» (Нижний Новгород, Россия) и клиники «Бебибум» (Владимир, Россия)

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИООТЕК

Дифференциальная диагностика болей в животе – это непростая клиническая проблема. Задачу врача осложняет то, что наряду с распространенными причинами существуют орфанные заболевания, которые также могут проявляться абдоминальным болевым синдромом. К таким заболеваниям относится наследственный ангиоотек (НАО). Кроме рецидивирующих ангиоотеков, к симптомам НАО относят приступы острой боли в животе – абдоминальные атаки, которые протекают под маской синдрома «острого живота». Пациенты с рецидивирующими приступами острой боли в животе вследствие НАО могут оставаться без правильно поставленного диагноза в течение многих лет, что приводит к хроническим изнурительным симптомам, ненадлежащему лечению и многочисленным ненужным инвазивным вмешательствам.

НАО – редкое хроническое генетически детерминированное заболевание, проявляющееся рецидивирующими, непредсказуемыми и потенциально опасными для жизни эпизодами ангиоотеков кожи и слизистых/подслизистых оболочек разной локализации, возникающих под воздействием брадикинина [1, 2].

ЧТО ГОВОРИТ СТАТИСТИКА

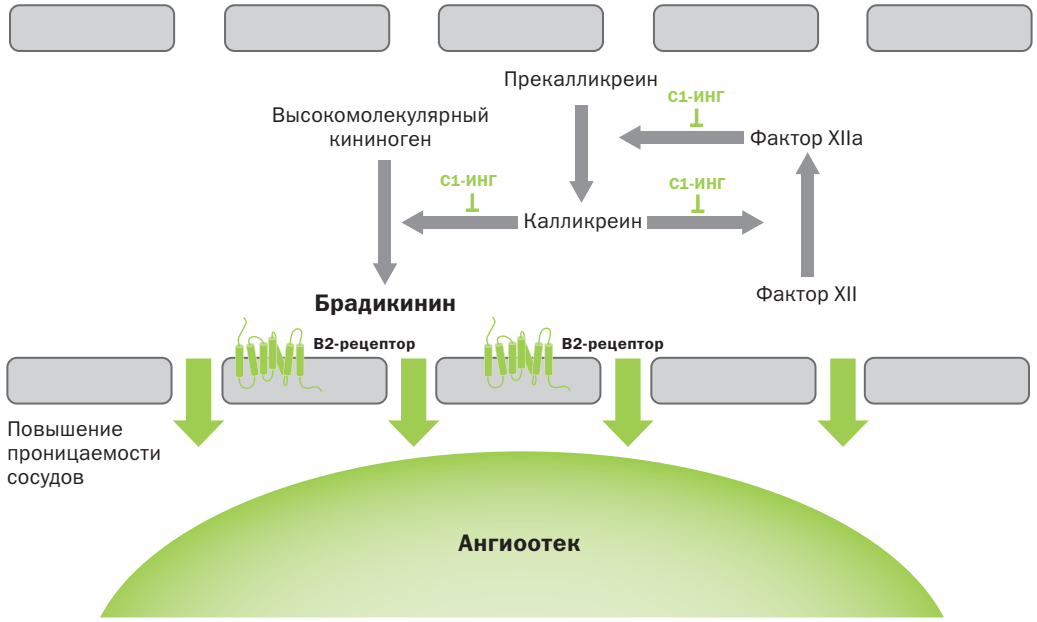
НАО – это орфанное заболевание. Общая распространенность всех типов НАО зависит от региона и составляет 1 случай на 30 000–80 000 человек [3]. Невысокая распространенность приводит к недостаточной осведомленности врачей о заболевании и, как следствие, к его плохой и поздней выявляемости по всему миру. Средняя задержка от момента дебюта симптомов НАО до постановки диагноза варьируется от 3,9 до 26 лет [4].

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НАО

НАО часто путают с аллергией из-за того, что главный симптом – это рецидивирующие ангиоотеки. Однако при этом заболевании схожие с аллергией симптомы развиваются вследствие совершенно иного патогенетического пути – нарушения работы брадикинин-кининовой системы.

Наиболее частой причиной НАО является мутация в гене *SERPING1*, который кодирует ингибитор С1-эстеразы (С1-ИНГ) [1]. К настоящему времени известно более 800 клинически значимых мутаций, их количество растет ежегодно [5, 6]. Наследование заболевания происходит по аутосомно-доминантному типу, однако важно отметить, что у 20–25% пациентов мутация в гене *SERPING1* возникает *de novo*, то есть у данной группы пациентов отсутствует отягощенный семейный анамнез [7]. Мутации в гене *SERPING1* приводят к дефициту уровня белка С1-ИНГ в плазме (НАО

Рис. 1. Упрощенная схема патогенеза НАО с наличием дефицита С1-ИНГ [9]



I типа) и/или к нарушению его функциональной активности (НАО II типа) [1, 2]. Эти патологические изменения ведут к избыточной активации калликреин-кининовой системы, вследствие чего образуется увеличенное количество брадикинина, который является основным медиатором развития ангиоотеков при НАО. Брадикинин увеличивает проницаемость сосудов, что влечет за собой возникновение ангиоотека (рис. 1) [8].

Существует еще более редкий тип НАО – без дефицита С1-ИНГ. При этой форме ангиоотек также развивается за счет нарушения работы брадикинин-кининовой системы, но к этому приводят другие мутации и не отмечается дефицита концентрации и функциональной активности С1-ИНГ.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Симптомы наследственного ангиоотека чаще всего дебютируют в детском и подростковом возрасте (1–2-я декада жизни), но манифестация заболевания может произойти и у взрослых пациентов [7, 9].

Основа клинической картины – рецидивирующие ангиоотеки разной локализации: периферические отеки, отеки верхних дыхательных путей и отеки стенки кишечника, клинически проявляющиеся абдоминальными атаками [7].

Отличительной особенностью ангиоотеков при НАО является отсутствие ответа на терапию системными глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами. А абдоминальные атаки торпидны к назначению спазмолитиков и нестероидных противовоспалительных средств.

Ангиоотек при НАО обычно не сопровождается крапивницей [7, 9]. В большинстве случаев острые эпизоды ангиоотека длятся от 2 до 5 дней и разрешаются спонтанно [8].

Отеки могут появляться как спонтанно, так и после определенных триггерных факторов (различаются для каждого пациента). Распространенными триггерами являются инфекции, травмы, хирургические вмешательства, стоматологические манипуляции, стресс, прием лекарственных препаратов (эстрогенсодержащих и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, (иАПФ)) [8].

Многие пациенты отмечают, что приступу предшествуют предвестники – усталость, ощущение давления на кожу или стянутость кожи, ощущение давления, боли в области живота. Особым вариантом предвестников является маргинальная эритема (рис. 2) [7, 10]. В отличие от волдырей высыпания не зудят, не приподняты над поверхностью кожи, обычно представляют собой эритему кольцевидной формы. На практике маргинальная эритема часто оши-

Рис. 2. Маргинальная эритема у пациентов с НАО



бочно интерпретируется как крапивница или иное проявление аллергии, что еще больше замедляет постановку верного диагноза [9].

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ ОТЕКИ

Локализация отека при НАО может быть различной, но чаще всего поражается лицо и конечности (рис. 3) [8].

Несмотря на то что данные отеки не являются жизнеугрожающими, они значительно снижают качество жизни пациентов. Многие пациенты с НАО рассказывают о невозможности ходить в школу, на работу или участвовать в какой-либо социальной деятельности из-за внешнего вида. Мама юного пациента с НАО описала эту ситуацию следующим образом: «*Его лицо отекло с одной стороны и выглядело обезображенным. Он посмотрел на меня и сказал: "Я не смогу пойти в школу, я похож на монстра". В момент этого разговора он только начал посещать детский сад*» [11].

Отеки конечностей непосредственно влияют на повседневную деятельность пациента, нарушая даже рутинные действия (рис. 4). Так описывает этот момент один из пациентов: «*Если отекли ступни, то вы не можете никуда ходить. А если распухли руки <…> вы не можете ничего делать – одеться, накормить себя… Когда опухают и руки, и ноги, то вам ничего не остается, кроме как просто сидеть*» [11].

Из-за рецидивирующих отеков конечностей пациенты могут терять работу: «*Мне пришлось уволиться с работы, потому что я не могла ничего держать. Руки сильно опухали… а в ресторане быстрого питания руки нужны для любой работы*» [11].

АБДОМИНАЛЬНЫЕ АТАКИ

Абдоминальная атака – это приступ боли в животе разной интенсивности, который может сопровождаться диспептическими жалобами: тошнотой, рвотой, диареей и вздутием живота [12]. Боль в животе при НАО часто описывается пациентами как спастическая, коликообразная, утомительная или изнуряющая [13]. Абдоминальные атаки наблюдаются у 90% пациентов

Рис. 3. Локализация отеков при НАО

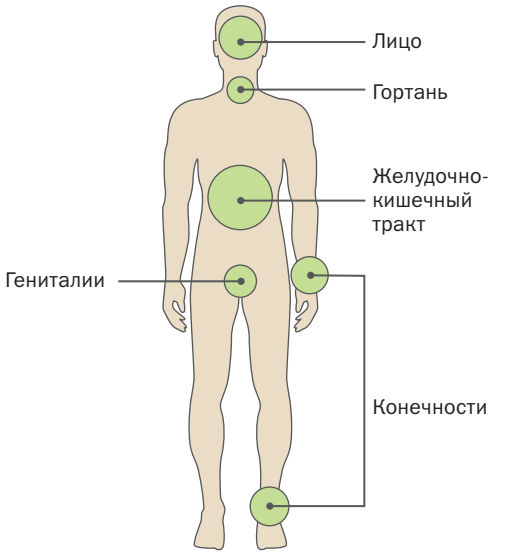
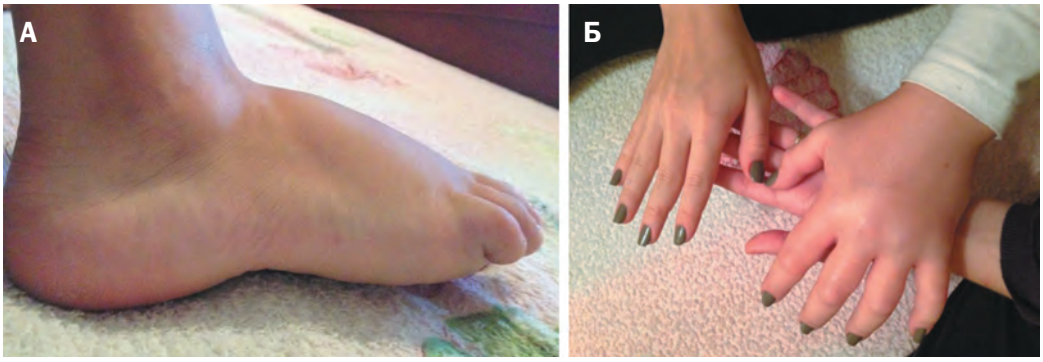


Рис. 4. Отек стопы (А) и кисти (Б) у пациентов с НАО



с НАО, у трети пациентов это единственное проявление заболевания [9].

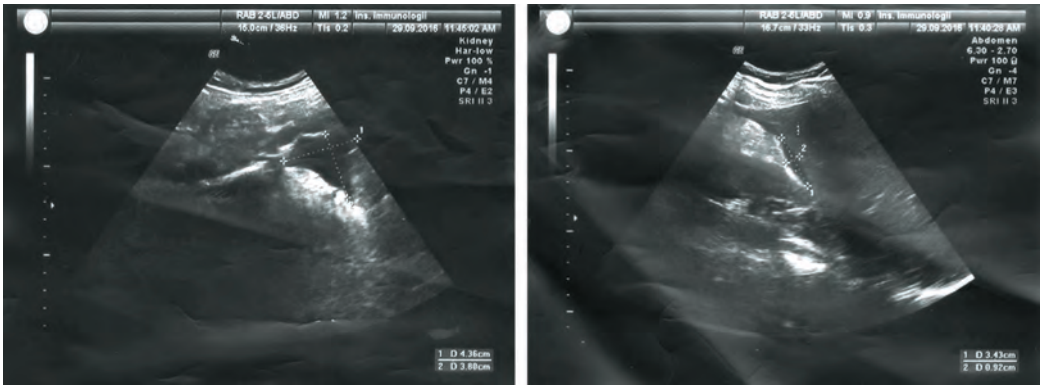
Из-за избытка жидкости может возникнуть отек стенки кишечника и асцит. Данные изменения можно зафиксировать с помощью проведения компьютерной томографии, рентгенографии или ультразвукового исследования (рис. 5). Изменения присутствуют только во время абдоминальных атак и являются обратимыми [14].

Пациенты описывают эпизод абдоминальной атаки следующим образом: «*Я родила двух детей без эпидуральной анестезии, у меня был камень в почке, я хорошо переношу боль… но эта боль (абдоминальный приступ НАО) превышает 10 баллов по шкале боли… Во время этих приступов я не могу есть, не могу пить, в основном меня рвет всем, что во мне есть…*» [11].

«*В шестом классе я пропустил около 70 дней занятий из-за боли в животе. Она была настолько сильная… Я просто скрючивался. Когда это только началось, врач дал мне фенобарбитал; на следующий год я принимал хлордиазепоксид; затем мне выписали диазепам, а боли все продолжались, продолжались, продолжались…*» [11].

Правильная диагностика абдоминальных атак затруднена, поскольку симптомы схожи с клинической картиной более распространенных заболеваний [9]. Согласно опросу 418 пациентов с НАО по всему миру диагноз «аппендицит» ставился чаще других [15]. С меньшей частотой встречались следующие ложные диагнозы: дискинезия желчевыводящих путей, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, гастроэнтерит, непроходимость кишечника, панкреатит и др. [15]. Постановка ложного диагноза, в свою очередь, приводит к высокому уровню ненужных хирургических вмешательств [9]. Было подсчитано, что пациенты с НАО в 2,5 раза чаще, чем те, у кого нет этого заболевания, подвергаются хирургическим вмешательствам [16]. Вследствие частых оперативных вмешательств у пациентов образуются рубцы и спайки, что может еще больше осложнить абдоминальные атаки, по-

Рис. 5. Свободная жидкость в брюшной полости у пациента с НАО в период абдоминальной атаки



тенциально вызывая непроходимость тонкого кишечника [14].

Дополнительно стоит отметить, что врачи и пациенты могут не связывать возникновение абдоминальных атак и периферических отеков между собой. Пациент может годами и даже десятилетиями наблюдаться у разных специалистов с подозрением на аллергические реакции и желудочно-кишечные патологии.

ОТЕКИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

С отеками этой локализации хотя бы раз в жизни столкнулась половина пациентов с НАО, они могут привести к летальному исходу, если не принять надлежащих мер [9]. Согласно статистическим данным, доступным на настоящий момент, 8,6% пациентов с НАО погибли вследствие асфиксии, вызванной отеком гортани [4].

Клинически отек верхних дыхательных путей проявляется нарушением дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, стридором. Может возникать отек языка, который обнаруживается при объективном осмотре (рис. 6) [17].

Эпизоды отека гортани пациенты описывают так: «*…Есть что-то чрезвычайно страшное в том, чтобы найти правильное положение, в котором вы можете держать голову, чтобы вдохнуть воздух, пока ждете медицинскую помощь*» [11].

Для пациентов с наследственным ангиоотеком даже мысли о возможности отека гортани значительно усиливают тревожность и снижают качество жизни: «*Все виды отеков при НАО приводят к тяжелым последствиям. Отек гортани всегда был главным ужасом для меня и всех пациентов с НАО… Этот страх – то, о чем мы думаем каждый день, мы нередко засыпаем и просыпаемся с ним*» [11].

Как правило, такие тревожные мысли посещают не только пациента, но и всех родственников, проживающих с ним: «*Моего отчима ранее интубировали после одного из приступов,*

Рис. 6. Отек языка у пациента с НАО



Таблица 1. Настораживающие признаки НАО [18]

1	Рецидивирующие ангиоотеки (АО), которые не купируются (или сомнительный эффект) на фоне терапии глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами (АО не купируется в течение суток и более)
2	Наличие у пациента в анамнезе: • повторных обращений за медицинской помощью по поводу «острого живота» без выявления объективной причины возникновения болевого синдрома; • рецидивирующих асцитов во время болевого синдрома по данным УЗИ
3	Сочетание у пациента АО с приступами острой боли в животе по данным анамнеза
4	Отягощенный семейный анамнез: • у пациента есть (были) родственники с АО с повторяющимися приступами острой боли в животе в анамнезе; • смерть родственника от асфиксии
5	Триггеры АО: стресс, механическая травма (укол, ушиб, удар, сдавливание), стоматологические манипуляции, хирургические вмешательства, менструации и др.
6	Дебют/учащение/утяжеление АО на фоне приема препаратов: содержащих эстрогены, иАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II

Таблица 2. Сводная таблица показателей лабораторной диагностики при НАО

	НАО с дефицитом С1-ИНГ		НАО без дефицита С1 -ИНГ
	НАО I типа	НАО II типа	
Уровень С1-ИНГ	↓ (>50% от N)	N/↑	N
Функциональная активность С1-ИНГ	↓ (>50% от N)	↓ (>50% от N)	N
Уровень С4-компонента комплемента	↓ (>50% от N)	↓ (>50% от N)	N
Генетическая мутация	*SERPING1*	*SERPING1*	*FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6*

Таблица 3. Терапия НАО I и II типов

Препарат	Купирование отеков	Краткосрочная профилактика	Долгосрочная профилактика
Ланаделумаб			✓
Икатибант	✓		
Ингибитор С1-эстеразы	✓	✓	✓
Свежезамороженная плазма	✓	✓	
Даназол		✓	✓
Транексамовая кислота			✓
Прогестины			✓

и мысль о том, что это может случиться с моей младшей сестрой, мучительна» [11].

СТАВИМ ДИАГНОЗ

На данный момент существует список настораживающих признаков, который может помочь врачам любой специальности заподозрить НАО и направить такого пациента к профильному специалисту (табл. 1) [18].

Диагноз НАО ставится на основании типичной клинической картины, семейного анамнеза (при наличии) в совокупности с лабораторными данными (изменением уровня и/или функциональной активности С1-ИНГ) или выявления патогенной мутации в гене *SERPING1* или других генах [18].

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА НАО

Пациенту с подозрением на НАО нужно назначить анализы на С1-ИНГ и его функциональную активность, только на основании этих показателей можно подтвердить или опровергнуть диагностическую гипотезу (табл. 2). Подтверждает диагноз снижение показателей более чем на 50% при двукратном исследовании с интервалом не менее 1 месяца [7, 18].

К сожалению, эти анализы малодоступны в лабораториях и выполняются долго. В качестве скринингового маркера в той ситуации, когда нет доступа к этим анализам, может быть использован С4-компонент комплемента. Однако важно учитывать, что этот показатель неспецифичен и может снижаться в том числе и при других заболеваниях. Другие компоненты комплемента (С3, С2, СН50) не входят в алгоритм обследования пациентов с наследственным ангиоотеком [7, 18].

Генетическое подтверждение НАО I и II типа возможно (выявление причинно-значимой мутации в гене *SERPING1*), но не является обязательным. А для НАО без дефицита С1-ИНГ – это единственный способ подтвердить диагноз.

ПРИСТУПАЕМ К ЛЕЧЕНИЮ

Прежде всего при поступлении пациента с наследственным ангиоотеком необходимо отменить препараты-триггеры – иАПФ, эстрогенсодержащие препараты.

Терапия НАО состоит из трех основных направлений: купирования ангиоотека, краткосрочной профилактики (премедикации) и долгосрочной профилактики (профилактики рецидивов) (табл. 3) [7].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №1



Возраст 24 года

Первый приступ болей в животе произошел в семилетнем возрасте. До 14 лет боли в животе возникали 1 раз в 7–10 дней. Симптоматическая терапия не давала существенного эффекта

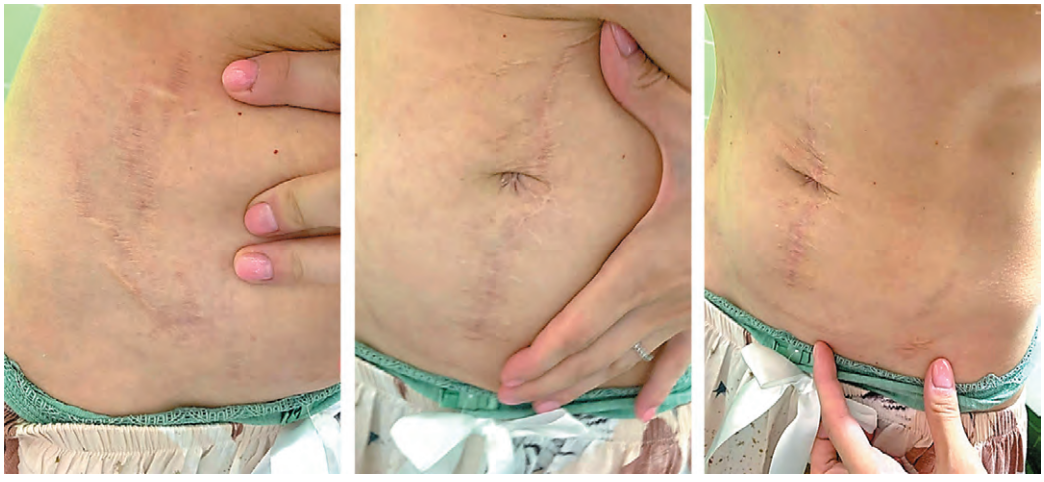
После прихода менструаций в 13 лет пациентка отметила урежение абдоминальных атак до 1 эпизода в месяц, атаки совпадали по времени с менструациями. В 14 лет проведено первое оперативное вмешательство, возникло подозрение на наличие кисты левого яичника. С этого момента абдоминальные атаки возникали 1 раз в 6 месяцев, каждый раз проводилось оперативное вмешательство, были заподозрены различные диагнозы: киста яичника, мезаденит, аппендицит. С 18 лет абдоминальные атаки возникали 1 раз в год, однако пациентка отметила нарастание интенсивности болей. Абдоминальные атаки сопровождались снижением артериального давления до 70/30 мм рт. ст., нередко возникала рвота. Суммарно пациентке было проведено 7 необоснованных хирургических вмешательств (рис. 7).

У пациентки никогда не подозревали НАО. Она была приглашена для обследования только после того, как ее тете, матери и двоюродным сестрам (у них отмечалась более классическая клиническая картина сочетания ангиоотеков и абдоминальных атак) был поставлен диагноз НАО. Была проведена лабораторная диагностика: С1-ИНГ (количественный) – 0,0413 г/л (норма 0,21–0,43), С1-ИНГ (функциональная активность) – 31,25% (норма 70–130).

На основании характерной клинической картины, отягощенного наследственного анамнеза, лабораторной диагностики подтвержден диагноз «НАО I типа». Долгосрочная профилактика не назначена в связи с редкими рецидивами (1 абдоминальная атака в год), для купирования ангиоотека был рекомендован икатибант. В дальнейшем у пациентки к клинической картине присоединились ангиоотеки.

Клинический случай интересен тем, что у пациентки абдоминальные атаки являлись первым и единственным симптомом НАО до момента по-

Рис. 7. Фото кожи живота пациентки. Многочисленные рубцы после оперативных вмешательств



становки диагноза. Было проведено 7 необоснованных хирургических вмешательств. Из-за отсутствия ангиоотеков пациентка ни разу не попала в поле зрения аллерголога-иммунолога, а наблюдалась педиатрами, терапевтами, хирургами и гастроэнтерологами. Поставить верный диагноз помогло подтверждение диагноза у родственников.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ №2



Возраст 31 год

Считает себя больным с 16 лет, когда впервые появились боли в животе. Состояние было расценено как аппендицит, произведена аппендэктомия. Через 2 месяца возник отек гениталий

Данные симптомы расценены как проявление аллергической реакции после переедания мандаринов. В этот период было проведено аллергологическое обследование, выявлена сенсибилизация к бытовым аллергенам. Рекомендовано исключить из рациона мандарины, мед, бананы, орехи, киви. После аллергологического тестирования отеки стали появляться и на конечностях. Частота возникновения отеков – 1 раз в 3–6 месяцев, боли в животе рецидивировали с частотой 1 раз в 6 месяцев. Терапия антигистаминными препаратами и системными глюкокортикостероидами не давала эффекта. Перед отеками и приступами болей в животе могли появляться высыпания в виде одного или нескольких колец гиперемии. В 20 лет, во время прохождения срочной службы, в течение нескольких дней сохранялись сильные боли в животе, сопровождающиеся рвотой. Госпитализирован в военный госпиталь, проведена диагностическая лапароскопия с рассечением спаек. Однако спустя короткий промежуток времени приступ повторился. По результатам проведенного обследования желудочно-кишечного тракта выявлены эрозии пилоруса, луковицы двенадцатиперстной кишки. После армии состояние пациента ухудшилось: отеки конечностей возникали 1 раз в месяц, боли в животе появлялись 1 раз в 3–4 месяца, 6 раз возникали отеки шеи (один с отеком гортани без видимой причины; отек купировался введением адреналина). В 29 лет перенес отек лица после удаления атеромы. Отягощенный наследственный анамнез не выявлен. Проведено лабораторное исследование (С1-ИНГ количественный и функциональный), выявлено снижение показателей более чем на 50% от нормы. На основании анамнеза заболевания и проведенного обследования поставлен диагноз «НАО I типа». Назначена долгосрочная профилактика даназолом по 200 мг 1 раз в сутки. На фоне терапии отмечена полная ремиссия заболевания.

В 29 ЛЕТ ПЕРЕНЕС ОТЕК ЛИЦА ПОСЛЕ УДАЛЕНИЯ АТЕРОМЫ

Данный клинический случай интересен тем, что у пациента не было отягощенного наследственного анамнеза, что, вероятно, в совокупности с другими факторами (недостаточная информированность врачей) отсрочило постановку верного диагноза: с момента появления первых симптомов до постановки верного диагноза прошло 15 лет.

Таким образом, НАО – это редкая, но возможная причина «острого живота». Заподозрить, что приступ боли в животе у пациента обусловлен именно НАО, довольно непросто. Натолкнуть на верный диагноз могут тщательный осмотр и скрупулезный сбор анамнеза. Нередко даже сами пациенты не ассоциируют свои симптомы (ангиоотеки и абдоминальные атаки) с одним заболеванием и могут наблюдаться с этими жалобами у двух разных докторов. Включая НАО в дифференциальную диагностику, гастроэнтерологи могут своевременно направлять пациента к профильному специалисту, тем самым сокращая время на диагностику и постановку верного диагноза, а также уменьшая количество ненужных оперативных вмешательств.

УВИДЕТЬ СКРЫТОЕ

1. Raasch J, Glaum MC, O'Connor M. The multifactorial impact of receiving a hereditary angioedema diagnosis. World Allergy Organ J. 2023 Jun 30;16(6):100792. https://doi.org/10.1016/j.waojou.2023.100792
2. Латышева Т. В., Латышева Е. А., Сетдикова Н. Х., Манто И. А. Персонифицированный подход – основа успеха терапии НАО с дефицитом С1-ингибитора. Поликлиника. 2020;1(2):6–12.
3. Lumry WR. Hereditary Angioedema: The Economics of Treatment of an Orphan Disease. Front Med (Lausanne). 2018 Feb 16;5:22. https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00022
4. Guan X, Sheng Y, Liu S, He M, Chen T, Zhi Y. Epidemiology, economic, and humanistic burden of hereditary angioedema: a systematic review. Orphanet J Rare Dis. 2024 Jul 8;19(1):256. https://doi.org/10.1186/s13023-024-03265-z
5. Markocsy A, Hrubiskova K, Hrubisko M, et al. Complex analysis of the national Hereditary angioedema cohort in Slovakia – Identification of 12 novel variants in SERPING1 gene. World Allergy Organization Journal. 2024;17(3):100885. http://doi.org/10.1016/j.waojou.2024.100885
6. Drouet C, López-Lera A, Ghannam A, et al. SERPING1 Variants and C1-INH Biological Function: A Close Relationship With C1-INH-HAE. Frontiers in Allergy. 2022;3:835503. https://doi.org/10.3389/falgy.2022.835503
7. Maurer M, Magerl M, Betschel S, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2021 revision and update. Allergy. 2022 Jul;77(7):1961–1990. https://doi.org/10.1111/all.15214
8. Sinnathamby ES, Issa PP, Roberts L, et al. Hereditary Angioedema: Diagnosis, Clinical Implications, and Pathophysiology. Adv Ther. 2023 Mar;40(3):814–827. https://doi.org/10.1007/s12325-022-02401-0
9. Magerl M, Sala-Cunill A, Weber-Chrysochoou C, Trainotti S, Mormile I, Spadaro G. Could it be hereditary angioedema? – Perspectives from different medical specialties. Clin Transl Allergy. 2023 Sep;13(9): e12297. https://doi.org/10.1002/clt2.12297
10. Yong PFK, Guilarte M. Prodromal symptoms of hereditary angioedema (HAE) attacks: A patient survey in UK and Spain. Allergy. 2024 Aug;79(8):2258–2262. https://doi.org/10.1111/all.16099
11. FDA, CBER. The Voice of the Patient – Hereditary Angioedema. 2018. https://www.fda.gov/media/113509/download
12. Patel N, Suarez LD, Kapur S, Bielory L. Hereditary Angioedema and Gastrointestinal Complications: An Extensive Review of the Literature. Case Reports Immunol. 2015;2015:925861. https://doi.org/10.1155/2015/925861
13. Staller K, Lembo A, Banerji A, Bernstein JA, Shah ED, Riedl MA. Consider Hereditary Angioedema in the Differential Diagnosis for Unexplained Recurring Abdominal Pain. J Clin Gastroenterol. 2022 Oct 1;56(9):740–747. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001744
14. Mumneh N, Tick M, Borum M. Angioedema with severe acute abdominal pain: Think of hereditary angioedema. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2021 Jul;45(4):101702. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101702
15. Zanichelli A, Longhurst HJ, Maurer M, et al. Misdiagnosis trends in patients with hereditary angioedema from the real-world clinical setting. Ann Allergy Asthma Immunol. 2016 Oct;117(4):394–398. https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.08.014
16. Hahn J, Hoess A, Friedrich DT, et al. Unnecessary abdominal interventions in patients with hereditary angioedema. J Dtsch Dermatol Ges. 2018 Dec;16(12):1443–1449. https://doi.org/10.1111/ddg.13698
17. Латышева Т. В., Латышева Е. А., Мартынова И. А. Оказание неотложной медицинской помощи пациентам с ангиоотеками, индуцированными брадикинином. Медицинский алфавит. 2017;1(5):33–39.
18. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России, Ассоциация медицинских генетиков, Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов. Клинические рекомендации «Наследственный ангиоотек» [Электронный ресурс]. ID: 267. Год утверждения: 2024. https://diseases.medelement.com/disease/наследственный-ангиоотек-кр-рф-2024/18338