

УСПЕШНЫЙ ОПЫТ ДОЛГОСРОЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ НАО ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ НАТИВНЫМ C1-ИНГИБИТОРОМ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Демина Д.В.¹, Макеева А.О.¹, Куделя Л.М.², Новикова Е.В.²,
Козлов В.А.¹

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии,
г. Новосибирск, Россия

² Новосибирская государственная областная клиническая больница, г. Новосибирск, Россия

Резюме. Наследственный ангионевротический отек (НАО) — это орфанное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, распространенность которого составляет примерно 1:50 000 без достоверных различий в разных этнических группах. Основными клиническими проявлениями НАО являются рецидивирующие отеки слизистых оболочек и глубоких слоев дермы различной локализации, в том числе жизнеугрожающей. Немаловажно отметить то, что отеки при НАО не сопровождаются уртикарными высыпаниями и зудом, так как в развитии данного заболевания задействованы совершенно иные патогенетические механизмы и медиаторы. К развитию отеков приводит повышенное высвобождение медиатора брадикинина (низкомолекулярного нано пептида, вызывающего увеличение проницаемости сосудистой стенки и экстравазацию плазмы) вследствие дефицита (НАО 1-го типа) или нарушения функциональной активности (НАО 2-го типа) ингибитора C1-эстеразы (C1-ИНГ). При этом около 20% случаев НАО обусловлены спонтанной мутацией. Также описаны единичные случаи НАО, обусловленные мутациями генов ангиопоэтина, плазминогена или фактора Хагемана. Симптомы данного заболевания, как правило, манифестируют в детстве, ухудшаются в подростковом возрасте и персистируют на протяжении всей жизни. Наиболее часто триггерами отеков при НАО являются стрессы, травмы и медицинские вмешательства, однако приступы могут возникать спонтанно, без связи с теми или иными провоцирующими факторами. Беременность может оказывать различное влияние на течение заболевания. В результате гормональных изменений у женщин во время беременности возможно ухудшение течения заболевания с учащением приступов ангионевротических отеков, отсутствие значимой динамики течения НАО или достижения клинической ремиссии даже в условиях полной отмены терапии. У пациенток с НАО при беременности антифибринолитическая терапия имеет низкую эффективность, а использование аттенуированных андрогенов и антагонистов брадикининовых рецепторов противопоказано, что существенно сужает круг терапевтических возможностей. В настоящее время, несмотря на отсутствие рандомизированных клинических исследований, в качестве первой линии терапии НАО при беременности рекомендуется использовать нативный C1-ингибитор в связи с его высокой эффективностью.

Адрес для переписки:

Демина Дарья Владимировна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-26-74.
Тел./факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: immunology@mail.ru, niiki01@online.nsk.su

Address for correspondence:

Demina Darya V.
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
630099, Russian Federation, Novosibirsk,
Yadrintsevskaya str., 14.
Phone: 7 (383) 222-26-74.
Phone/fax: 7 (383) 222-70-28.
E-mail: immunology@mail.ru, niiki01@online.nsk.su

Образец цитирования:

Д.В. Демина, А.О. Макеева, Л.М. Куделя,
Е.В. Новикова, В.А. Козлов «Успешный опыт
долгосрочной профилактики НАО при беременности
нативным C1-ингибитором. Клиническое наблюдение»
// Медицинская иммунология, 2020. Т. 22, № 6.
С. 1215-1220.
doi: 10.15789/1563-0625-SLP-2062
© Демина Д.В. и соавт., 2020

For citation:

D.V. Demina, A.O. Makeeva, L.M. Kudelya, E.V. Novikova,
V.A. Kozlov "Successful long-term prophylaxis of hereditary
pregnancy-associated angioedema with plasma-derived
C1-inhibitor concentrate: a case report", Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2020, Vol. 22, no. 6,
pp. 1215-1220.
doi: 10.15789/1563-0625-SLP-2062
DOI: 10.15789/1563-0625-SLP-2062

стью и безопасностью. C1-ингибитор является препаратом выбора как для купирования приступов, так и для краткосрочной/долгосрочной профилактики. Данное клиническое наблюдение демонстрирует вариант ухудшения течения наследственного ангионевротического отека у пациентки во время беременности. В статье описан успешный опыт долгосрочной профилактики НАО нативным C1-ингибитором во время беременности, родов и раннего послеродового периода у пациентки, прежде не получавшей лечение.

Ключевые слова: наследственный ангионевротический отек, беременность, долгосрочная профилактика

SUCCESSFUL LONG-TERM PROPHYLAXIS OF HEREDITARY PREGNANCY-ASSOCIATED ANGIOEDEMA WITH PLASMA-DERIVED C1-INHIBITOR CONCENTRATE: A CASE REPORT

Demina D.V.^a, Makeeva A.O.^a, Kudelya L.M.^b, Novikova E.V.^b, Kozlov V.A.^a

^a Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

^b Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. Hereditary angioedema (HAE) is a rare autosomal dominant disease caused by quantitative (type I) or functional (type II) deficiency in C1 esterase inhibitor (C1-INH). It may be caused by new mutations in up to 20% of patients. Prevalence of HAE is uncertain but is estimated to be approximately 1 case per 50,000 persons, without known differences among ethnic groups. C1-INH protein is a serine protease inhibitor that is important in controlling vascular permeability by acting on the initial phase of the complement activation, blood clotting, and fibrinolysis. Deficiency in functional C1-INH protein permits release of bradykinin, a key mediator of vascular permeability. Symptoms typically begin since childhood, worsening at puberty, and persist throughout the life, with unpredictable clinical course. The patients with HAE suffer from recurrent, acute attacks of edema that can affect any body sites, causing potentially life-threatening disorders (laryngeal edema). Results of clinical studies show that minor traumas, stress and medical interventions may be frequent precipitants of swelling episodes, but many attacks occur without an apparent cause. Pregnancy-associated hormonal changes may affect the course of C1-INH angioedema attacks by worsening, improving, or having no impact at all, but a higher percentage of pregnant women experienced an increase in C1-INH-HAE attack rates. Therapeutic options for patients with HAE are limited during pregnancy. C1-INH concentrate is recommended as the first-line therapy for pregnant women with HAE for on-demand treatment, short-term and long-term prophylaxis, due to its safety and efficiency. Other therapies, e.g., treatment with fresh frozen plasma, androgens, icatibant, antifibrinolytics, may show variable efficacy, or cause undesirable side effects. The case below illustrates the successful treatment of HAE in a pregnant woman with C1 esterase inhibitor (C1-INH) concentrate. This patient had a very mild course of HAE during her lifetime and didn't get any treatment. During pregnancy, she experienced a significant increase in the frequency of attacks, and the decision was made to start replacement therapy with a plasma-derived, double virus-inactivated C1-INH concentrate as a long-term prophylaxis throughout the full term of her pregnancy, before, during and after the cesarean section delivery.

Keywords: hereditary angioedema, pregnancy, long-term prophylaxis

Актуальность

Наследственный ангионевротический отек (НАО) — это орфанное генетическое заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования и приблизительной распространенностью 1:50 000 [5, 15]. Более 95% составляют случаи с дефицитом/нарушением функции C1-ИНГ, связанные с мутацией в гене SERPING1. При этом

НАО с абсолютным дефицитом C1-ингибитора обозначается как НАО 1-го типа, а НАО с нарушением функциональной активности C1-ингибитора — как НАО 2-го типа. Около 20% случаев НАО обусловлены спонтанной мутацией. Отдельно выделяют несколько редко встречающихся типов НАО с нормальным уровнем и функциональной активностью C1-ингибитора, обусловленные мутациями генов ангиопоэтина,

плазминогена или фактора Хагемана. Основными клиническими проявлениями НАО являются рецидивирующие отеки слизистых оболочек и глубоких слоев дермы различной локализации, в том числе жизнеугрожающей (отеки гортани, органов брюшной полости) [3]. К развитию отеков приводит повышенное высвобождение медиатора брадикинина (низкомолекулярного пептида, вызывающего увеличение проницаемости сосудистой стенки и экстравазацию плазмы) [10]. Симптомы НАО широко варьируются по частоте, локализации и тяжести, не зависят от типа заболевания, и, как правило, течение заболевания является непредсказуемым даже у пациентов, длительно находящихся под наблюдением врача и получающих адекватную терапию [12]. Во время беременности, течение НАО с дефицитом/нарушением функции С1-ингибитора может значительно ухудшиться вследствие гиперэстрогении, однако в некоторых случаях отмечается ремиссия или отсутствие изменений [13]. При этом зачастую ухудшение течения заболевания связано с самостоятельной отменой препаратов для долгосрочной профилактики НАО при наступлении беременности [14]. Даже у одной и той же женщины при разных беременностях может наблюдаться отличная динамика течения заболевания [1]. Неосложненные естественные роды редко провоцируют НАО, однако рекомендуется интенсивное наблюдение за родильницей как минимум в течение первых 72 часов послеродового периода. Грудное вскармливание часто ассоциировано с учащением абдоминальных атак и отеков лица, при этом отменять его не рекомендуется исходя из неоспоримой пользы для ребенка. Кесарево сечение, как и другие оперативные вмешательства, особенно при необходимости проведения эндотрахеального наркоза, часто служит триггером возникновения ангионевротических отеков с жизнеугрожающей локализацией. Во всех вышеуказанных случаях необходимо иметь препараты для купирования приступов, а при оперативном вмешательстве — проводить краткосрочную профилактику согласно существующим стандартам [6, 7, 8, 13].

В некоторых случаях при ухудшении течения заболевания во время беременности (учащение приступов более одного раза в месяц, невозможность купировать приступы в домашних условиях, возникновение ангионевротических отеков жизнеугрожающих локализаций) показана долгосрочная профилактика. Для длительной профилактической терапии НАО используются антифибринолитики (транексамовая кислота), аттенуированные андрогены (даназол) и С1-ингибитор. При этом во время беременности антифибринолитическая терапия имеет низкую

эффективность и ряд ограничений, использование аттенуированных андрогенов не рекомендуется из-за высокой частоты нежелательных лекарственных реакций, а также негативного влияния на плод. Исходя из этого в качестве препарата выбора рекомендуется использовать нативный С1-ингибитор [9]. В Российской Федерации в настоящее время зарегистрирован один препарат нативного С1-ингибитора — Беринерт (Berinert® P, ZLB Behring, Марбург, Германия). Так как НАО является очень редким заболеванием, данные литературы об опыте применения нативного С1-ингибитора при беременности ограничены клиническими наблюдениями и несколькими обсервационными исследованиями, в связи с чем описание каждого подобного клинического случая является крайне актуальным.

Описание случая

Пациентка А., 1984 года рождения, обратилась на консультацию к аллергологу-иммунологу в октябре 2018 года с жалобами на учащение приступов периферических отеков до 2 раз в неделю во время 1-го триместра беременности.

Из анамнеза: в возрасте 3 лет впервые появились периферические отеки на стопах и голенях. У врача не наблюдалась, не проходила обследование, не получала терапию. Триггерами отеков выступали ушибы, ОРВИ. В семье возникновение спонтанных периферических отеков наблюдалось у родственников по отцовской линии. В 2012 году возник эпизод выраженного отека лица, отек гортани с неполным нарушением дыхания после экстракции зуба, терапия глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами не была эффективна. Впервые обратилась к аллергологу-иммунологу, которым был установлен диагноз «наследственный ангионевротический отек 1-го типа», подтвержденный лабораторными данными: снижение уровня С1-ингибитора до 3,7 г/л (норма 23–41 г/л) и активности С1-ингибитора до 8,2% (норма 70–130%) в клинике иммунопатологии НИИФКИ. Лечение не проводилось.

По причине участвовавших отеков во время беременности было принято решение о долгосрочной профилактике НАО препаратом нативного С1-ингибитора (Berinert®) по схеме: 1000 МЕ в/в струйно 1 раз в 4 дня. На фоне терапии рецидивов отеков не было. В январе 2019 года выполнена операция кесарево сечение.

Из акушерско-гинекологического анамнеза:

Беременность 3. Роды 2. Предыдущие беременности протекали без приступов ангионевротических отеков. Первые роды оперативные, своевременные — плановое кесарево сечение.

Краткосрочная профилактика НАО перед оперативным вмешательством не проводилась. Настоящие роды 23.01.2019 года, своевременные, оперативные, проводилось кесарево сечение. Перед родоразрешением вводился в/в струйно нативный С1-ингибитор 1500 МЕ и интраоперационно 1000 МЕ. Также в/в струйно вводилось 1000 МЕ нативного С1-ингибитора на 5-е сутки после родоразрешения.

Роды и послеоперационный период протекали без осложнений и без рецидивов отеков. Помимо С1-ингибитора получала стандартное лечение: Окситоцин 5 ЕД в/м 2 раза в день 6 дней, Фрагмин 0,2 п/к 2 раза в день 5 дней, Кетопрофен 2,0 в/м №4, физиолечение. Ребенок родился доношенным, 8/9 баллов по шкале Апгар. Период адаптации протекал без последствий. Вскармливался грудью по требованию. Результаты лабораторных и инструментальных исследований в пределах нормы.

В настоящее время ребенок развивается согласно возрасту, находится на грудном вскармливании. Врожденные пороки развития отсутствуют.

Пациентка в настоящее время получает С1-ингибитором для купирования острых атак. Отеки рецидивируют раз в 2-3 недели.

Обсуждение

В данном клиническом случае представлена пациентка с наследственным ангионевротическим отеком первого типа (по результатам лабораторных исследований снижен как уровень С1-ингибитора, так и его функциональная активность). Анамнез и клиническая картина достаточно характерны для данного заболевания: прослеживается аутосомно-доминантный тип наследования, первые клинические симптомы возникли в раннем детском возрасте, триггерами отеков выступали травмы, вирусные инфекции, малоинвазивные медицинские вмешательства (экстракция зуба). При этом у пациентки наблюдалось достаточно легкое течение НАО без абдоминальных атак, с редкими эпизодами периферических отеков и отсутствием клинических симптомов во время первой беременности и оперативного родоразрешения. Во время первого триместра третьей беременности (вторая была прервана медикаментозно по желанию пациентки) возникло значимое прогрессирующее ухудшение клинических симптомов заболевания, с рецидивами периферических отеков до 2 раз в неделю, что подтверждает литературные данные о непредсказуемом течении заболевания во время беременности [16]. В подобных случаях наиболее целесообразно проведение длительной профилактической терапии [9]. Препаратом первой ли-

нии для долгосрочной профилактики НАО при беременности является нативный С1-ингибитор, обладающий высокой эффективностью и оптимальным профилем безопасности [1, 16]. Впервые успешное применение С1-ингибитора для купирования приступов НАО при беременности описано в 1988 году, однако авторы указывают на некоторые ограничения, связанные, в первую очередь, с высокой стоимостью и низкой доступностью препарата [15]. Эффективность профилактического приема нативного С1-ингибитора (Berinert®) у беременной женщины впервые была показана в 1999 году [11]. В январе 2006 года в клиническом наблюдении показан опыт терапии НАО низкими дозами даназола в сочетании с применением С1-ингибитора для купирования приступов. Профилактический прием аттенуированных андрогенов не снижал частоту, длительность и интенсивность приступов, в результате чего через 6 недель было принято решение о долгосрочной профилактике нативным С1-ингибитором [18]. Для предотвращения и купирования приступов НАО при беременности однократная оптимальная доза нативного С1-ингибитора-1000 ЕД, доза 500 ЕД может быть неэффективной, особенно во втором и третьем триместре, а также при весе беременной более 60 кг [2]. По результатам обсервационного исследования 39 беременностей у 22 пациенток с НАО, получавших С1-ингибитор (разовая доза — 500-1000 ЕД), как для долгосрочной профилактической терапии, так и для купирования приступов, была показана высокая эффективность и отсутствие нежелательных лекарственных реакций [4]. Ни в одном исследовании не было выявлено негативного влияния на течение беременности или тератогенного действия нативного С1-ингибитора.

Заключение

Данный клинический случай демонстрирует высокую эффективность и безопасность долгосрочной профилактики наследственного ангионевротического отека нативным С1-ингибитором (Berinert®) при беременности по схеме: 1000 ЕД в/в раз в 4 дня на протяжении всей беременности, 1500 ЕД перед оперативным родоразрешением, 1000 ЕД интраоперационно и 1000 ЕД на третьи сутки послеродового периода. При отсутствии возможности такой терапии следует рассмотреть прием антифибринолитиков (транексамовая кислота, аминокaproновая кислота) или аттенуированных андрогенов (даназол) в сочетании с использованием С1-ингибитора или свежезамороженной плазмы для купирования приступов, что, однако, сопряжено с более низкой эффективностью и высокой частотой

нежелательных лекарственных реакций. Однако схема терапии должна подбираться индивидуально с учетом особенностей клинического течения НАО, беременности и сопутствующих соматических заболеваний, а ведение таких пациенток должно осуществляться при постоянном взаимо-

действии аллерголога-иммунолога, акушера-гинеколога и других специалистов.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Список литературы / References

1. Agostoni A., Cicardi M. Hereditary and acquired C1-inhibitor deficiency: biological and clinical characteristics in 235 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1992, Vol. 71, pp. 206-215.
2. Altman A.D., McLaughlin J., Schellenberg R., Penner C., Arbour L., Tsang P., Ballem P., Lim K.I. Hereditary angioedema managed with low-dose danazol and C1 esterase inhibitor concentrate: a case report. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 2006, Vol. 28, no. 1, pp. 27-31.
3. Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R., Campos A., Cimbollek S., Gómez-Traseira C., González-Quevedo T., Guilarte M., Jurado-Palomo G.J., Larco J.I., López-Serrano M.C., López-Trascasa M., Marcos C., Muñoz-Caro J.M., Pedrosa M., Prior N., Rubio M., Sala-Cunill A. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2011, Vol. 21, no. 5, pp. 333-347.
4. Caballero T., Farkas H., Bouillet L., Bowen T., Gompel A., Fagerberg C., Bjökander J., Bork K., Bygum A., Cicardi M., de Carolis C., Frank M., Gooi J.H.C., Longhurst H., Martínez-Saguer I., Nielsen E.W., Obtulowitz K., Perricone R., Prior N. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 129, no. 2, pp. 308-320.
5. Caballero T., Canabal J., Rivero-Paparoni D., Cabañas R. Management of hereditary angioedema in pregnant women: a review. *Int. J. Womens Health*, 2014, Vol. 6, pp. 839-848.
6. Calaforra-Méndez S., Echevarría E.I., Chordá CP., Pacheco-Coronel M.V., Llópez A.F., de Rojas D.H.F. Successful long-term prophylaxis with human plasma-derived C1 inhibitor in planning and carrying out pregnancy. *Allergol. Int.*, 2018, Vol. 67, no. 1, pp. 144-146.
7. Chappatte O., Swiet M. Hereditary angioneurotic oedema and pregnancy. Case reports and review of the literature. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1988, Vol. 95, no. 9, pp. 938-942.
8. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., Bas M., Bernstein J.A., Bork K., Caballero T., Farkas H., Grumach A., Kaplan A.P., Riedl M.A., Triggiani M., Zanichelli A., Zuraw B. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*, 2014, Vol. 69, pp. 602-616.
9. Craig T., Pürsün E.A., Bork K., Bowen T., Boysen H., Farkas H., Maurer M. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ. J.*, 2012, Vol. 5, no. 12, pp. 182-199.
10. Czaller I., Visy B., Csuka D., Füst G., Toth F., Farkas H. The natural history of hereditary angioedema and the impact of treatment with human C1-inhibitor concentrate during pregnancy: a long-term survey. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, 2010, Vol. 152, no. 1, pp. 44-49.
11. Giavina-Bianchi P., Arruda L.K., Aun M.V., Campos R.A., Chong-Neto H.J., Constantino-Silva R.N. Brazilian guidelines for hereditary angioedema management: 2017 update. *Clinics (Sao Paulo)*. In press.
12. Gonzalez-Quevedo T., Larco J.I., Marcos C., Guilarte M., Baeza M.L., Cimbollek S. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 Inhibitor deficiency. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.*, 2016, Vol. 26, no. 3, pp. 161-167.
13. Hermans C. Successful management with C1-inhibitor concentrate of hereditary angioedema attacks during two successive pregnancies: a case report. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2007, Vol. 276, no. 3, pp. 271-276.
14. Lovsin B., Guzej Z., Vok M., Kramar I., Ravnkar J. C1 esterase inhibitor prophylaxis for delivery in hereditary angioedema. *J. Obstet. Gynaecol.*, 1999, Vol. 19, no. 5, pp. 537-538.
15. Martinez-Saguer I., Rusicke E., Aygören-Pürsün E., Heller C., Klingebiel T., Kreuz W. Characterization of acute hereditary angioedema attacks during pregnancy and breast-feeding and their treatment with C1 inhibitor concentrate. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2010, Vol. 203, no. 2, pp. 131.e1-131.e7.
16. Maurer M., Magerl M., Ansotegui I., Aygören-Pürsün E., Betschel S., Bork K., Hide M. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organ. J.*, 2018, Vol. 11, no. 1, 5. doi: 10.1111/all.13384.
17. Nussberger J. Plasma bradykinin in angio-oedema. *Lancet*, 1998, Vol. 351, no. 9117, pp. 1693-1697.

Авторы:

Демина Д.В. — к.м.н., заведующая аллергологическим отделением клиники иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Authors:

Demina D.V., PhD (Medicine), Head, Department of Allergology, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Макеева А.О. — врач аллерголог-иммунолог, аспирант лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Куделя Л.М. — д.м.н., профессор, заведующая пульмонологическим отделением, Новосибирская государственная областная клиническая больница, г. Новосибирск, Россия

Новикова Е.В. — врач аллерголог-иммунолог пульмонологического отделения, Новосибирская государственная областная клиническая больница, г. Новосибирск, Россия

Козлов В.А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией клинической иммунопатологии, научный руководитель ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Makeeva A.O., Postgraduate Student, Clinical Immunologist-Allergologist, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Kudelya L.M., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Pulmonology, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

Novikova E.V., Clinical Immunologist-Allergologist, Department of Pulmonology, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russian Federation

Kozlov V.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Clinical Immunopathology, Scientific Advisor, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 01.06.2020
Отправлена на доработку 22.06.2020
Принята к печати 29.06.2020

Received 01.06.2020
Revision received 22.06.2020
Accepted 29.06.2020