

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-50-53

Сложный пациент в практике врача: наследственный ангионевротический отек

Е.А. Собко^{1,2}, И.В. Демко^{1,2}, И.А. Соловьева^{1,2}, А.Ю. Крапошина^{1,2},
Н.В. Гордеева^{1,2}, Д.А. Аникин¹

¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,
Красноярск, Россия

²КГБУЗ ККБ, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день изолированные ангиоотеки являются одной из самых сложных и актуальных проблем современной аллергологии и иммунологии. Наследственный ангионевротический отек (НАО) относится к орфанным и жизнеугрожающим заболеваниям, связанным с дефицитом или снижением функции С1-ингибитора и характеризуется рецидивирующими отеками глубоких слоев дермы различной локализации. Врач любой специальности может столкнуться с данной нозологией, что обязывает всех медицинских работников иметь представление о НАО. Поздняя диагностика чревата ненужными хирургическими вмешательствами, психологическими симптомами, опиатной зависимостью или опасным для жизни ангионевротическим отеком гортани. До настоящего времени окончательный диагноз НАО, а следовательно, и адекватная лекарственная терапия задерживаются в среднем на 8,5 года от дебюта заболевания. Внезапно возникающие отеки в жизненно важных органах являются для пациентов источником постоянной тревоги, причиной инвалидизации, а иногда и летальных исходов. В статье представлено наблюдение из практики и обсуждаются принципы проводимой терапии, существующие возможности перспективного лечения и рекомендации по дальнейшему ведению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: наследственный ангионевротический отек, рецидивирующий отек, орфанные заболевания, брадикинин, С1-ингибитор, система комплемента.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Собко Е.А., Демко И.В., Соловьева И.А. и др. Сложный пациент в практике врача: наследственный ангионевротический отек. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(1):50–53. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-50-53.

Complex clinical case: hereditary angioedema

E.A. Sobko^{1,2}, I.V. Demko^{1,2}, I.A. Solovieva^{1,2}, A.Yu. Kraposhina^{1,2}, N.V. Gordeeva^{1,2}, D.A. Anikin¹

¹Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky,
Krasnoyarsk, Russian Federation

²Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Nowadays, isolated angioedema is one of the most complex and urgent problems of modern allergology and immunology. Hereditary angioedema (HA) refers to orphan and life-threatening diseases associated with a deficiency or decrease in C1-inhibitor function and is characterized by recurrent edema in deep dermis of various localization. A doctor of any specialty can encounter this nosology, which obliges all medical officers to have a general overview concerning HA. Late diagnosis is fraught with unnecessary surgical interventions, psychological symptoms, opiate addiction, or life-threatening laryngeal angioedema. To date, the final diagnosis of HA, and, consequently, adequate drug therapy, is delayed by an average of 8.5 years from disease onset. Sudden edema in the vital organs is a source of constant anxiety, a cause of disability, and sometimes fatal outcomes. The article presents a clinical case and discusses therapy principles, existing possibilities of promising treatment and recommendations for further management.

KEYWORDS: hereditary angioedema, recurrent edema, orphan diseases, bradykinin; C1-inhibitor; complement system.

FOR CITATION: Sobko E.A., Demko I.V., Solovieva I.A. et al. Complex clinical case: hereditary angioedema. Russian Medical Inquiry. 2021;5(1):50–53. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-1-50-53.

ВВЕДЕНИЕ

Наследственный ангионевротический отек (НАО) — это редкое, потенциально жизнеугрожающее, генетически детерминированное заболевание, связанное с дефицитом или снижением функции С1-ингибитора, характеризующееся рецидивирующими отеками глубоких слоев дермы различной локализации, длительностью от нескольких часов до нескольких дней и в большинстве случаев бесследно проходящее. НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционного синдрома, в патогенезе данного заболевания основную роль играют нарушения в системе комплемента [1].

В основе патогенеза лежит количественная недостаточность С1-ингибитора системы комплемента человека (тип НАО-1) или недостаточная его активность (тип НАО-2),

что приводит к неконтролируемым внутренним реакциям в крови и проявляется в виде отеков на теле [2]. Брадикинин является основным биологическим медиатором отека при НАО (НАО-1/2), что связано с дефицитом С1-ингибитора [3]. С1-ингибитор предотвращает переход прекалликреина в каллекреин, плазминогена в плазмин, активацию XII фактора (Хагемана) свертывающей системы крови. При недостатке С1-ингибитора происходит накопление брадикинина. Брадикинин увеличивает проницаемость сосудистой стенки, вызывает экстрavasацию, в результате чего проявляется отек [1].

Значительные затруднения вызывает первичная диагностика НАО, что связано с низкой распространенностью данного заболевания. НАО встречается довольно редко и составляет не более 2% от всех случаев ангионевротиче-

ских отеков, в общей популяции НАО выявляют с частотой 1:10 000–1:150 000 человек [1]. Это заболевание сопровождается неспецифическими симптомами, особенно если причиной обращения являются боли в животе. Постановка диагноза НАО задерживается в среднем на 8,5 года от дебюта заболевания [4, 5].

Длительные задержки в диагностике чреваты ненужными хирургическими вмешательствами, психологическими симптомами, опийной зависимостью или опасным для жизни ангионевротическим отеком гортани [6, 7].

Основные принципы лечения НАО: купирование симптомов, краткосрочная (препараты назначаются в течение 1–3 дней до операционных или стоматологических вмешательств) и долгосрочная профилактика (профилактика рецидивов) [8, 9].

Для купирования острого приступа НАО необходимо подкожное введение антагониста рецепторов брадикинина (икатибант), внутривенное введение концентрата С1-ингибитора (донорский или рекомбинантный) или свежей или свежемороженой нативной плазмы в объеме 250–500 мл. Также возможно введение антифибринолитических препаратов (транексамовая кислота, 5% аминокaproновой кислоты) [8–11]. Однако 5% аминокaproновой кислоты имеет клиническую эффективность в небольшой группе пациентов (менее 15%), транексамовая кислота в связи с медленным наступлением эффекта от терапии для купирования потенциально фатальных атак не используется [8, 10, 12].

В ремиссии заболевания для профилактики рецидивов назначаются аттенуированные андрогены, ингибитор С1-эстеразы человеческий, ингибиторы фибринолиза [8]. У женщин детородного возраста с дефектом С1-ингибитора возможно назначение контрацептивов прогестеронового ряда. В литературе имеются данные об успешном применении этой группы препаратов, хотя по эффективности они уступают аттенуированным андрогенам и ингибитору С1-эстеразы человеческому. При лечении прогестероном не следует сочетать его с аттенуированными андрогенами или транексамовой кислотой. Рекомендуется такая же дозировка препарата, как и дозировка для контрацепции [13]. В своей работе врач любой специальности может столкнуться с данной нозологией, что обязывает всех медицинских работников иметь представление о НАО.

Одним из примеров поздней диагностики НАО служит представленное ниже клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

В приемное отделение КГБУЗ ККБ поступила пациентка О., 19 лет, с отеком в области лица и шеи. Ухудшение состояния связывала с оперативным лечением накануне вечером (удалила 18, 28 зубы 30 июля 2017 г.). Через 12 ч почувствовала дискомфорт в горле, спустя еще 3 ч появилось чувство затрудненного глотания, дыхания, отек в области лица (щеки, веки, губы). В приемном отделении осмотрена терапевтом, челюстно-лицевым хирургом, аллергологом и анестезиологом-реаниматологом.

Из анамнеза заболевания известно, что в течение 6 лет периодически отмечала отечность различных частей тела без выраженной гиперемии и зуда. Появление отеков провоцирует механическое воздействие: кисти, предплечья — после ушиба пальца, лица — после ушиба надбровной дуги, ягодицы — при длительном сидячем положении. Также отеки появлялись после физических нагрузок и стрессовых ситуаций. Обычно отек развивался

в течение нескольких часов, иногда в течение 3 сут, мог сохраняться до 7 сут. Отечность при данных ситуациях расценивалась как аллергическая реакция, вводили преднизолон внутримышечно, хлоропирамин внутрь, эффекта не было, отеки купировались самостоятельно через несколько дней. Периодически обращалась за помощью к врачам по месту жительства, проводился поиск паразитарной инвазии, трижды выполнялось дуоденальное зондирование, неоднократно выявлены лямблии, проведено соответствующее лечение, эффекта от которого не наблюдалось. Со временем частота возникновения отеков увеличилась до 7–8 раз в месяц. Кроме того, периодически беспокоили приступообразные боли в животе разной интенсивности, особенно в период менструации. В 2015 г. ввиду выраженных болей в животе с непрекращающейся рвотой проведена диагностическая лапароскопия с аппендэктомией. При выяснении анамнестических данных было установлено, что мать пациентки также страдает рецидивирующими отеками.

При объективном осмотре выявляется бледный, плотный отек в области лица и шеи, при надавливании не формируется ямка. Кожные покровы и слизистые оболочки чистые, бледные. Индекс массы тела — в пределах нормы. Периферические лимфоузлы, щитовидная железа не увеличены. Голос осиплый, речь затруднена, говорит отдельными словами. Дыхание шумное, силное, слышно на расстоянии (стридорозное). В легких дыхание жесткое, сухие свистящие хрипы по всем полям. ЧДД — 26/мин. Сатурация крови (SpO₂) — 92%. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Артериальное давление — 98/68 мм рт. ст. Пульс — 116 уд./мин, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги, селезенка не пальпируется. Почки не пальпируются. Мочиспускание не нарушено. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

Обобщив и проанализировав данные анамнеза (семейный характер заболевания, возникновение первых симптомов в детском возрасте), классическую клиническую картину рецидивирующих ангиоотечков, отсутствие эффекта от терапии глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами, аллерголог высказала предположение о диагнозе: Ангионевротический отек (предположительно наследственный I, II типа) с локализацией в области лица, гортани. Состояние после удаления 16 и 28 зубов.

Ввиду тяжести состояния госпитализирована в реанимационное отделение и переведена на ИВЛ. Также по назначению аллерголога однократно было введено 250 мл свежемороженой плазмы, 200 мл 5% аминокaproновой кислоты и 60 мг фуросемида. Через 1 сут на фоне терапии отмечена положительная динамика: проявления отека купированы, больная отключена от аппарата ИВЛ, дышит полностью самостоятельно. Для дальнейшего обследования переведена в отделение аллергологии. Однако в момент этой госпитализации обследовать пациентку не удалось, т. к. по семейным обстоятельствам от дальнейшего лечения и обследования она отказалась. При выписке даны следующие рекомендации: для уточнения диагноза провести исследование уровня и функциональную активность С1-ингибитора.

В январе 2018 г. пациентка обратилась на консультацию к аллергологу-иммунологу, проводилось исследование С1-ингибитора (количественный и функциональный тест): количественный — 0,0323 г/л (норма — 0,21–0,43 г/л), функциональный — 27% (норма — 70–130%). Установлен диагноз: Наследственный ангионевротический отек I типа. В сентябре 2018 г. проведено обследование на мутацию гена — выявлена мутация 124G/T в гене C1NH.

На примере данного клинического наблюдения стоит отметить, что ключевым в диагностике НАО является тщательный сбор анамнеза, что позволило нам еще до определения уровня С1-ингибитора и его функциональной активности предположить верный диагноз.

После установления окончательного диагноза проведены следующие мероприятия:

1. Пациентка включена в региональный сегмент Регистра орфанных заболеваний.
2. Пациентка обеспечена препаратом для лечения жизнеугрожающих отеков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома:
 - ♦ При возникновении жизнеугрожающих отеков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома следует сразу ввести икатибант (Фиразир, раствор для подкожного введения 10 мг/мл, шприц 3 мл) 30 мг подкожно медленно. В случае рецидивирующего приступа НАО провести повторное введение икатибанта (Фиразир) в дозе 30 мг через 6 ч.
 - ♦ Премедикация при срочном оперативном вмешательстве: ингибитор С1-эстеразы человека (Беринерт) 20 МЕ/кг внутривенно или (при отсутствии) свежемороженая плазма 250 мл за 1–6 ч до процедуры. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отеков во время проведения оперативного вмешательства. Пациентка должна быть госпитализирована в многопрофильный стационар.
3. Пациентке назначена профилактическая терапия: транексамовая кислота 250 мг по 2 таблетки 2 р/сут (2 г/сут).
4. Пациентке даны рекомендации по симптоматической терапии:
 - ♦ Боль в животе от умеренной до тяжелой, как правило, требует применения анальгетиков, часто — наркотических анальгетиков. Кроме того, по показаниям используются противорвотные средства, проводится интенсивная инфузионная терапия.
 - ♦ Использование антигистаминных препаратов, системных глюкокортикостероидов, эпинефрина для купирования отеков не рекомендовано ввиду отсутствия эффективности.
 - ♦ Запрещено использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, эстрогенсодержащих препаратов.
5. Пациентка осведомлена о необходимости постоянного наблюдения аллергологом и вызова бригады скорой медицинской помощи при приступах удушья. Наблюдение аллергологом 1 раз в 3 мес., при появлении отека — срочный осмотр аллергологом-иммунологом.
6. Пациентка находится в детородном возрасте, в связи с чем важен вопрос о планировании беременности. При планировании беременности рекомендована повторная госпитализация с целью подбора терапии, т. к. андрогены, которые применяются в качестве длительной терапии, противопоказаны при беременности, и нет никаких данных относительно икатибанта, который в настоящее время не рекомендуется во время беременности. Следует рассматривать вопрос о ведении пациентки на полученных из плазмы ингибиторах С1-эстеразы человека (Беринерт). Обратит внимание на целесообразность грудного вскармливания, т. к. применение препаратов по требованию в период лактации противопоказано.

7. Рекомендуется всегда носить с собой памятку с информацией о заболевании, которая может ускорить лечение острого эпизода и помочь в общении с персоналом неотложной медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с диагнозом НАО в настоящее время неизлечимы, несмотря на достижения современной медицины. Жизнь таких пациентов напрямую зависит от компетентности докторов, а также от полноценности сбора анамнеза, прицельной диагностики и своевременного начатого лечения. В таком случае возможно достижение положительной динамики в течении заболевания. В связи с этим целью лечения является не только правильно подобранная терапия, но и высокий уровень комплаентности пациента, понимание им тяжести своего состояния, осознание не только врачом, но и самим пациентом ответственности за поддержание здоровья и контроль его состояния.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Такеда Россия» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to Takeda Russia for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Хаитов Р.М., Ильина Н.И. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангиоотекотом. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. М.; 2013.
3. Davis A.E. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(4):633–651.
4. Bhardwaj N., Craig T.J. Treatment of hereditary angioedema: a review (CME). *Transfusion.* 2014;54(11):2989–2996.
5. Patel N., Suarez L.D., Kapur S., Bielory L. Hereditary angioedema and gastrointestinal complications: an extensive review of the literature. *Case Reports Immunol.* 2015;2015:925861.
6. Salemi M., Bella F.D., Miragliotta A. et al. Psychological correlates in subjects with hereditary angioedema (HAE). *J Psychol Psychother.* 2014;4:134.
7. Fouche A.S., Saunders E.F., Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(4):371–375.
8. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангиоотекотом. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. М.; 2014.
9. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А. Краткосрочная профилактика проявлений наследственного ангионевротического отека. *РМЖ.* 2018;8(1):53–58.
10. 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):1575–1596. DOI: 10.1111/all.13384.
11. Николаева С.С. Диагностика и лечение наследственного ангионевротического отека при беременности и родах. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2019;156(1):43–45.
12. Филиппова А.И., Малова И.О., Хашкина Л.А. и др. Ангионевротический отек: анамнестические и клинико-лабораторные взаимосвязи. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;12:4–8.
13. Bork K., Aygoeren-Pürsün E., Baş M. et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int.* 2019;28:16–29.

References

1. Haitov R.M., Il'ina N.I. Allergy and immunology: national guidelines. M.: GEOTAR-Media; 2014 (in Russ.).
2. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with angioedema. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. M.; 2013 (in Russ.).

3. Davis A.E. Mechanism of angioedema in first complement component inhibitor deficiency. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(4):633–651.
4. Bhardwaj N., Craig T.J. Treatment of hereditary angioedema: a review (СМЕ). *Transfusion.* 2014;54(11):2989–2996.
5. Patel N., Suarez L.D., Kapur S., Bielory L. Hereditary angioedema and gastrointestinal complications: an extensive review of the literature. *Case Reports Immunol.* 2015;2015:925861.
6. Salemi M., Bella F.D., Miragliotta A. et al. Psychological correlates in subjects with hereditary angioedema (HAE). *J Psychol Psychother.* 2014;4:134.
7. Fouche A.S., Saunders E.F., Craig T. Depression and anxiety in patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(4):371–375.
8. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patients with angioedema. Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists. M.; 2014 (in Russ.).
9. Latysheva T.V., Latysheva E.A., Manto I.A. Short-term prophylaxis of hereditary angioedema. *RMJ.* 2018;8(1):53–58 (in Russ.).
10. 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):1575–1596. DOI: 10.1111/all.13384.
11. Nikolaeva S.S. Diagnosis and treatment of hereditary angioedema in pregnancy and childbirth. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk).* 2019;156(1):43–45 (in Russ.).
12. Filippova A., Malova I.O., Khashkina L.A. et al. Angioedema: anamnestic and clinical laboratory relations. *RMJ. Medical Review.* 2019;12:4–8.
13. Bork K., Aygoeren-Pürsün E., Baş M. et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int.* 2019;28:16–29.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Собко Елена Альбертовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая отделением аллергологии КГБУЗ ККБ; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-9377-5213.

Демко Ирина Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней и иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; заведующая легочно-аллергологическим центром КГБУЗ ККБ; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID iD 0000-0001-8982-5292.

Соловьева Ирина Анатольевна — д.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, врач-пульмонолог КГБУЗ ККБ; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-1999-9534.

Крапошина Ангелина Юрьевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог КГБУЗ ККБ; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID iD 0000-0001-6896-877X.

Гордеева Наталья Владимировна — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; врач-пульмонолог КГБУЗ ККБ; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3А; ORCID iD 0000-0002-0586-8349.

Аникин Дмитрий Александрович — ординатор кафедры внутренних болезней и иммунологии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1598-436X.

Контактная информация: Собко Елена Альбертовна, e-mail: sobko29@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 03.08.2020, поступила после рецензирования 27.08.2020, принята в печать 07.09.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Elena A. Sobko — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Department of Internal Diseases and Immunology with Postgraduate Education course, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; Head of the Department of Allergology, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9377-5213.

Irina V. Demko — Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases and Immunology with Postgraduate Education course, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; Head of the Pulmonary and Allergy Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8982-5292.

Irina A. Solovieva — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Immunology with Postgraduate Education course, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; pulmonologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1999-9534.

Angelina Yu. Kraposhina — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Immunology with Postgraduate Education course, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; pulmonologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6896-877X.

Natalia V. Gordeeva — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Internal Diseases and Immunology with Postgraduate Education course, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; pulmonologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital; 3A, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0586-8349.

Dmitriy A. Anikin — resident of the Department of Internal Diseases and Immunology with Postgraduate Education course, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. Voino-Yasenetsky; 1, Partizana Zheleznyaka str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1598-436X.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 03.08.2020, revised 27.08.2020, accepted 07.09.2020.**