

Клинические рекомендации

Наследственный ангионевротический отёк (НАО).

МКБ-10: Д 84.1; Т 78.3

Возрастная группа: все

Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики:

- * Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов
- * Национальное общество экспертов в области первичных иммунодефицитов
- * Союз педиатров России

Утверждены на _____

Кем _____

Оглавление

Ключевые слова	4
Список сокращений	4
Термины и определения	5
1. Краткая информация.....	5
1.1 Определение.....	5
1.2 Этиология и патогенез	5
1.3 Эпидемиология	6
1.4 Кодирование по МКБ 10.....	6
1.5 Классификация	6
1.6 Клиническая картина	7
2. Диагностика.....	8
2.1 Жалобы и анамнез	8
2.2 Физикальное обследование	9
2.3 Лабораторная диагностика	10
2.4 Инструментальная диагностика.....	12
2.5 Иная диагностика	Ошибка! Закладка не определена.
2.6 Дифференциальный диагноз	13
3. Лечение	14
3.1 Консервативное лечение	14
Купирование острого приступа НАО	14
Долгосрочная профилактика.....	20
Краткосрочная профилактика	Ошибка! Закладка не определена.
3.2. Хирургическое лечение	Ошибка! Закладка не определена.
4. Реабилитация.....	23
5. Профилактика и диспансерное наблюдение	23
Первичная профилактика	23
Вторичная профилактика	23
6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома	23
6.1 Прогноз.....	24

6.2 Скрининг	24
6.3 Беременность и роды.	24
7. Организация медицинской помощи	25
7.1 Показания к плановой госпитализации.....	25
7.2 Показания к экстренной госпитализации	25
7.3 Показания к выписке пациента из стационара	25
Критерии оценки качества медицинской помощи.....	25
Список литературы.	27
Приложение А 1 Состав рабочей группы	31
Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций	33
Приложение Б. Алгоритмы действия врача	36
Приложение В. Информация для пациента.....	38

Ключевые слова

Наследственный ангиоотёк, НАО, ангиоотёк, абдоминальная атака, дефект системы комплемента, система комплемента, брадикинин, С1-ингибитор, долгосрочная профилактика, краткосрочная профилактика, купирование отёка.

Список сокращений

АО – ангиоотёк

БК - брадикинин

в/в – внутривенно

в/м – внутримышечно

г – грамм

и АПФ- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИНГ - ингибитор

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

кг - килограмм

ГКС – глюкокортикостероид

ЛОР- оториноларинголог

мг – миллиграмм

мл - миллилитр

МКБ -10 Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения

НАО – наследственный ангиоотёк

ПАО – приобретенный ангиоотёк

ПИД – первичный иммунодефицит

п/к - подкожно

С1-ИНГ – ингибитор С1-эстеразы

С1-INH95 Kd - С1-ингибитор низкомолекулярной массы с весом 95 килодальтон

С1q – фактор первого компонента комплемента

С4 – С4 компонент комплемента

Ф XII – XII фактор свертывания крови XII (фактор Хагемана)

ВМК - высокомолекулярный кининоген

Термины и определения

Ангиоотёк – локализованный транзиторно остро возникающий, склонный к рецидивированию отёк кожи или слизистых оболочек. Обычно длится от нескольких часов до нескольких дней и проходит самостоятельно.

1.Краткая информация

1.1 Определение

Наследственный ангиоотёк (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде отёков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина (БК). Характерными особенностями отёков при НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения системными глюкокортикостероидами (ГКС) и антигистаминными средствами [1,2,3,4].

НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений [5].

1.2 Этиология и патогенез

Мутация в гене SERPING1, приводит к снижению количества С1-ИНГ и/или его функциональной активности. С1-ИНГ - полифункциональный фермент, который участвует в реализации функций системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови и системы фибринолиза (рис. 1). Следствием активации данных систем является каскад реакций, приводящий к расщеплению высокомолекулярного кининогена (ВМК) с образованием БК. БК – основной медиатор отёков при НАО [6,7].

Под действием БК повышается проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие отёка различной локализации. При выраженном ангиоотёке слизистой оболочки кишечника возникает клиника острой кишечной непроходимости, экстравазация жидкости в этом случае может быть настолько велика, что приводит к образованию асцита, выраженной гиповолемии, гипотонии.

Брадикинин быстро расщепляется на пептиды эндогенными металлопротеиназами (включая ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [6,7].



Патогенез НАО без дефицита С1-ингибитора до конца не изучен, однако сходство клинической картины с таковой при НАО I/II типов, дает основания предполагать, что ключевым медиатором отёка так же является брадикинин [6,8].

1.3 Эпидемиология

Распространенность 1:50 000 [7,8,9]. Для данного заболевания в большинстве случаев характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Более 95% составляют случаи НАО с дефицитом/нарушением функции С1-ИНГ, связанные с мутацией в гене SERPING1 [10]. Описано более 450 различных мутаций в данном гене. Около 25% пациентов не имеют семейной истории ангиоотёков (мутации *de novo*). Точная статистика форм НАО без патологии системы комплемента неизвестна [11].

1.4 Кодирование по МКБ 10

D 84.1 – дефект в системе комплемента

T 78.3 – без дефекта в системе комплемента

1.5 Классификация

НАО с дефицитом/снижением функциональной активности С1-ИНГ.

- НАО I-го типа обусловлен снижением количества С1-ИНГ в плазме,. При этом уровень С1-ингибитора может варьировать от неопределяемого до 30% от нижней границы нормы..

- НАО II-го типа обусловлен снижением функциональной активности С1-ИНГ, при этом уровень С1-ИНГ сохраняется в пределах нормы или повышен.

НАО с нормальным уровнем и функциональной активностью С1-ИНГ (без патологии системы комплемента):

- НАО с мутацией в гене XII фактора (НАЕ -FXII), наследуется по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью. Симптомы заболевания возникают только у 10% мужчин, имеющих мутацию в гене, и у 60% женщин. Вследствие этого количество пациентов женского пола с НАО-FXII значительно превалирует над количеством пациентов мужского пола. У многих женщин клинические проявления заболевания провоцируются приемом контрацептивов, гормональной заместительной терапией, менструацией, беременностью. Подтверждение диагноза возможно исключительно с помощью выявления мутации в гене FXII.
- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина-1 (НАЕ-ANGPT1)
- НАО с мутацией в гене плазминогена (НАЕ-PLG)
- НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАЕ), устанавливается при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом.

[10,11]

1.6 Клиническая картина

Клиническая картина заболевания проявляется ангиоотёками различной локализации, имеющими специфические триггерные факторы и особенности течения.

Периферические отёки – наиболее частое клиническое проявление заболевания, встречающееся практически у 100% пациентов. Отёки рецидивирующие, не сопровождаются крапивницей. Кожные покровы над отёком не гиперемированы и обычной температуры. Средняя продолжительность отёков 2-4 суток. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отёка. Верхние и нижние конечности - наиболее частая локализация [1,12].

Абдоминальные атаки – второй по частоте симптом, встречающийся у пациентов с НАО (более 80%). Клинические проявления могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей/запором, вздутием, резкой слабостью (при развитии асцита возникает гиповолемия). С помощью визуализирующих методов исследования (УЗИ и КТ органов брюшной полости) можно выявить отёк участка

кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза. Абдоминальные атаки часто являются причиной необоснованного хирургического вмешательства, так как симптомы имитируют клинику «острого живота». Нередко абдоминальные атаки являются первым клиническим проявлением заболевания, что затрудняет постановку диагноза [12].

Отёки, способные привести к асфиксии (потенциально фатальные отёки): отёк гортани, отёк языка, отёк связочного аппарата и небной занавески. Клинически проявляются нарушением дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором. При отёке языка – отмечается существенное увеличение его в объеме, часто язык не помещается в ротовой полости [1,8,10,11,13];

При отёке наружных половых органов у мужчин может возникнуть острая задержка мочи;

При отёке мозговых оболочек наблюдаются интенсивные головные боли

Маргинальная эритема – не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания розово-красного цвета, без зуда и шелушения, проходящие бесследно в течение нескольких часов – двух суток. Могут быть самостоятельным проявлением заболевания или являться «предвестниками» [8-13].

Триггеры [10]:

- механическая травма (в том числе, длительное сдавление, укол, ушиб, оперативные вмешательства, инвазивные методы обследования и др);
- острые инфекции/декомпенсация любой сопутствующей патологии
- менструация/беременность/лактация;
- прием эстрогенсодержащих препаратов
- прием ингибиторов АПФ, антагонистов рецептора ангиотензина II;
- стресс.

2. Диагностика

Критерии постановки диагноза: диагноз НАО ставится на основании данных анамнеза, особенностей клинической картины, результатов физикального и лабораторного обследования [8,9,14]

2.1 Жалобы и анамнез

- При сборе анамнеза рекомендуется обращать внимание на следующие характерные признаки:

- наличие отёков различной локализации;
- присутствие интенсивных болей в животе, в том числе приводящих к госпитализации с клиникой «острого живота» без выявления причин, способных обуславливать возникшие симптомы (патологии ЖКТ, хирургической патологии и т. п.);
- связь отёков с механическим воздействием (травмой, инвазивными манипуляциями и др.), физическим и эмоциональным напряжениями, острыми респираторными заболеваниями;
- дебют заболевания в детском/молодом возрасте;
- отсутствие сопутствующей крапивницы, может быть маргинальная эритема;
- могут иметь место «предвестники» отёков: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема и др.;
- характерно медленное нарастание и купирование симптомов. Отёки развиваются в течение нескольких часов и могут сохраняться до нескольких суток;
- отсутствие эффекта от введения ГКС, антигистаминных препаратов;
- у женщин: ухудшение течения заболевания во время беременности, на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов;
- наличие семейного анамнеза, особенно указание на случаи гибели родственников от отёка гортани [1,8,9].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств - 1)

2.2 Физикальное обследование

- При физикальном осмотре рекомендуется определить характер отёка: отёк бледный и не зудящий, плотный (при надавливании на него не остается ямки). Возможно наличие маргинальной эритемы [1,8].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 3)

- Пациентам с жалобами на нарушение дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором настоятельно рекомендуется провести объективный осмотр верхних дыхательных путей, оценку звучности голоса, возможности глотания. [9,10]

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 1)

Комментарии: *Отёк нарастает медленно, но время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо (в среднем составляет от 20 до 40 минут).*

Всем пациентам с подозрением на НАО рекомендуется проведение тщательного общего осмотра для выявления сопутствующей патологии, способной стать причиной развития других форм АО. [8]

Уровень убедительности рекомендаций - В (уровень достоверности доказательств - 5)

2.3 Лабораторная диагностика

- Всем пациентам с подозрением на НАО рекомендуется определение уровня С1-ИНГ и его функциональной активности. Измененные показатели требуют подтверждения с интервалом не менее, чем в 1 месяц и не менее через 3 дня после отмены концентрата С1 ингибитора плазмы крови (таблица 1) [8,9].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 1)

- Определение уровня С4 компонента пациентам с подозрением на НАО рекомендуется только в качестве скрининга, в связи с низкой специфичностью данного теста [14,15].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии: *На основании снижения С4 компонента комплемента невозможно установить диагноз, так как этот показатель может быть снижен при многих других заболеваниях.*

- Пациентам с НАО не рекомендуется определение уровня С2 и С3 компонентов комплемента в связи с неинформативностью результатов, так как С1-ингибитор регулирует работу только классического пути активации системы комплемента [8].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 4)

Комментарии:

Таблица 1. Лабораторная диагностика наследственного и приобретенного ангиоотёка

Результаты лабораторных исследований при наследственном ангиоотёке (НАО) и приобретенном ангиоотёке (ПАО)			
	НАО с дефицитом/нарушением	НАО без дефицита С1 ингибитора	Приобретенные ангиоотёки

	функции С1ингибитора				
	I тип НАО	II тип НАО	НАЕ -FXII, НАЕ-ANGPTI, НАЕ-PLG, UN-НАЕ	I тип ПАО	II тип ПАО
Концентрация С1ингибитора	< 30% от нижней границы нормы	Нормальная или повышена	Нормальная	<50%	Низкая или нормальная
Активность С1ингибитора	< 50% от нижней границы нормы		Нормальная	Низкая	Низкая
Концентрация С4	< 50% от нормы		Нормальная	Снижение на 30% и более	Снижение на 30% и более
Концентрация С1q	Нормальная			Снижена	Снижена
С1-INН95 Kd	Отсутствуют			Отсутствует	Имеется

Молекулярно-генетическое обследование

Проведение молекулярно-генетического обследования не является обязательным для верификации диагноза НАО I и II типа при наличии типичной клинической картины и диагностически-значимого снижения уровня и/или функциональной активности ингибитора С1-эстеразы. Кроме того, отсутствие обнаружения описанных мутаций при молекулярно-генетическом обследовании не исключает диагноз НАО [8,9,15,16].

Молекулярно-генетическое обследование рекомендуется проводить

1. для постановки диагноза НАО у детей раннего возраста (в связи с малой информативностью исследования уровня и функции компонентов комплемента);
2. на этапе пренатальной диагностики;
3. при скрининге родственников пробанда с известной мутацией на доклиническом этапе.

При постановке диагноза НАО без патологии системы комплемента (НАЕ -FXII, НАЕ-ANGPTI, НАЕ-PLG) рекомендуется проведение молекулярно-генетического обследования с поиском мутаций не в гене SERPING1, а в генах XII фактора, плазминогена, ангиопоэтина. В

случае НАО без патологии в системе комплемента, данный вид обследования является единственным методом верификации диагноза [17,18,19].

Комментарии: молекулярно-генетическое обследование также рекомендовано использовать в сложных клинических случаях при наличии расхождения между данными анамнеза и лабораторными показателями.

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 5)

2.4 Инструментальная диагностика

Инструментальные методы исследования не являются определяющими при постановке диагноза, однако рекомендованы для оценки степени тяжести осложнения (УЗИ, КТ, эндоскопическое исследование проходимости верхних дыхательных путей и др.)

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.5 Иная диагностика

Для оценки тяжести течения НАО, влияния заболевания на повседневную активность пациента, решения вопроса о тактике терапии, а также оценки эффективности проводимой рекомендуется использовать опросники оценки качества жизни пациентов с ангиотёками (AE-QoL) и шкала активности ангиоотёков (AAS) [20,21,22].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

Консультации специалистов

- Пациентам с диагнозом ангионевротический отёк (АО) рекомендуется консультация врача-аллерголога для проведения дифференциальной диагностики разных видов АО, для определения тактики лечения [8,9].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 5)

- Пациентам с отёком верхних дыхательных путей рекомендуется консультация отоларинголога (ЛОР), при нарастании отёка или неэффективности проводимой терапии

настоятельно рекомендуется госпитализация в ЛОР или реанимационное отделение [3,8,9].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 5)

- Пациентам с абдоминальной атакой рекомендуется консультация хирурга, гинеколога для исключения других причин болевого синдрома [3].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 5)

- Пациентам с НАО рекомендуется проведение коррекции сопутствующей патологии врачами других специальностей, так как это может приводить к утяжелению течения НАО [3].

Уровень убедительности рекомендаций -С (уровень достоверности доказательств - 5)

2.6 Дифференциальный диагноз

- Всем пациентам с НАО рекомендуется проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:
 - Приобретенные ангиоотёки с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора (ПАО) (**таблица 1**).
- С целью исключения ПАО всем пациентам с рецидивирующими ангиоотёками без крапивницы – рекомендуется исследование уровней С1q, С1-INH95 Kd и определение наличия антител к С1q. ,[9,11]

Комментарии: ПАО имеют схожую клиническую картину и являются фенокопией НАО (не наследуется). Патология в системе комплемента обусловлена выработкой антител к С1-ингибитору или повышенным его потреблением. При лабораторных исследованиях отмечается снижение количества или функциональной активности С1-ингибитора, как правило, менее выраженное, чем при НАО.

- Ангиоотёки, вызванные приемом иАПФ и антагонистов рецептора ангиотензина II
- Ангиоотёки, вызванные медиаторами тучных клеток;
- Идиопатические ангиоотёки;
- Псевдоангиоотёки;
- Гипопротеинемические отёки [8,9,11,23].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 5)

Комментарии: ПАО является фенокопией НАО (не наследуется). Патология в системе комплемента обусловлена выработкой антител к С1-ингибитору или повышенным его потреблением. При лабораторных исследованиях отмечается снижение количества или функциональной активности С1-ингибитора, как правило, менее выраженное, чем при НАО.

[9,11]

В большинстве случаев, исключение этих заболеваний возможно уже на этапе сбора анамнеза и осмотра.

При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием (псевдоангиоотёки) рекомендуется помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток и проходят бесследно, если отёк сохраняется более длительное время, то диагноз ангиоотёка маловероятен.

3. Лечение

3.1 Консервативное лечение (рис. 2,3)

- Купирование симптомов;
- Краткосрочная профилактика (перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями);
- Долгосрочная профилактика (профилактика рецидивов).

Выбор метода и схемы лечения НАО зависит от частоты, локализации и тяжести отёков.

Немедикаментозное лечение НАО

- Пациентам с АО в области гортани: рекомендуется обеспечить проходимость дыхательных путей, при необходимости оправдано ранее наложение коникотомии/трахеостомии, интубации [24,25,26,27]..

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 1)

Медикаментозное лечение:

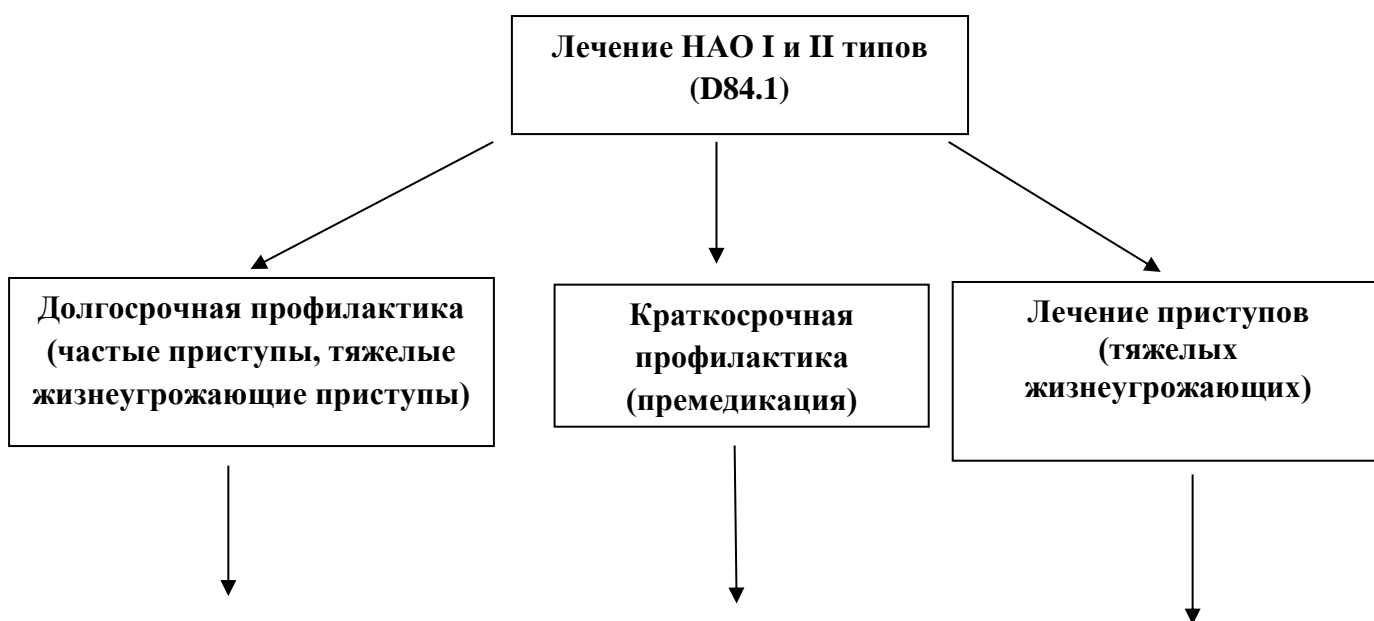
Купирование острого приступа НАО

- Неотложную терапию НАО I, II типов рекомендуется проводить без отмены препаратов базисной терапии [3,8].

Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств - 1)

- Пациентам с отёками, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и тяжёлыми периферическими отёками, сопряженными с развитием осложнений (например, отёк половых органов с острой задержкой мочи у мужчин) рекомендуется назначения неотложной патогенетической терапии [1,8, 9,11]. (рис. 2, приложение Б, таблица 2).

Уровень убедительности рекомендаций –А (уровень достоверности доказательств - 1)



1. Атенуированные андрогены
2. концентрат ингибитора С1-эстеразы
3. Антифибринолитики

1. концентрат ингибитора С1-эстеразы
2. свежемороженая плазма
3. Атенуированные андрогены

1. Икатибант (селективный блокатор В-2 рецепторов)
2. концентрат ингибитора С1-эстеразы
3. свежемороженая плазма

Рисунок 2. Алгоритм лечения больных с НАО I и II типов (D84.1)

- В качестве препаратов выбора для купирования атак рекомендуется назначать икатибант и концентрат ингибитора С1-эстеразы [1,8,9,10,11] .

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- Терапию рекомендуется начинать максимально быстро от момента появления симптомов, так как раннее введение повышает эффективность терапии и уменьшает продолжительность и тяжесть клинических проявлений. Позднее назначение препаратов может привести к фатальному исходу при отёке верхних дыхательных путей [8,9,10,11,24,25,26,27,28,29].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3)

Комментарии *учитывая, что данные препараты (икатибант шприц-ручка и концентрат ингибитора С1-эстеразы) зарегистрированы для самостоятельного использования, рекомендуется обеспечить доступность терапии для использования на дому после проведения обучения технике введения [30,31, 32, 33,34,35].*

- В связи с описанными случаями неэффективности первого введения препаратов и возможностью рецидива жизнеугрожающего ангиоотёка, настоятельно рекомендуется обеспечить пациента препаратами для купирования двух атак [1,8,9,11].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: *В большинстве случаев, однократного введения патогенетических препаратов (икатибант, концентрат ингибитора С1-эстеразы) достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива НАО икатибант или концентрат ингибитора С1-эстеразы вводят повторно.*

- Плазму крови, представляющую собой донатор ингибитора С1-эстеразы, рекомендуется использовать в экстренных случаях при недоступности икатибанта и концентрата ингибитора С1-эстеразы [8].

Уровень убедительности рекомендаций - А (уровень достоверности доказательств 4)

Комментарии: При этом плазма не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии, так как не стандартизирована по количеству входящего в нее ингибитора С1-эстеразы и компонентов потенциально способных вызвать ангиоотёк у пациента с НАО. Введение плазмы сопряжено с риском трансмиссивных инфекций [8].

Ингибиторы фибринолиза (#аминокапроновую кислоту, транексамовую кислоту) рекомендуются для долгосрочной профилактики, однако имеют клиническую эффективность в небольшой группе пациентов (менее 15%) и не используются для купирования потенциально жизнеугрожающих атак в связи с низкой эффективностью. [1,3,5,8,9,12,13]

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств -4)

Комментарии: Аминокапроновая кислота используется у больных НАО off-label, так как является единственным ингибитором фибринолиза для внутривенного введения. Ингибиторы фибринолиза могут быть назначены пациентам с НАО для купирования периферических атак и невыраженных абдоминальных атак.

Транексамовая кислота для купирования тяжелых абдоминальных атак, а также потенциально фатальных атак не используется в связи с медленным наступлением эффекта терапии.

Пациентам с НАО без дефекта С1-ИНГ, которые получают эстрогены, иАПФ настоятельно рекомендуется отменить прием данных препаратов, и назначить терапию направленную на поддержание проходимости дыхательных путей, объема циркулирующей крови (симптоматическая терапия) [36]

Комментарии. Достоверных данных об эффективности применения концентрата ингибитора С1-эстеразы, икатибанта и антифибринолитиков у пациентов с НАО без дефекта С1-ИНГ время нет. Описаны серии клинических случаев успешного применения икатибанта и ингибитора С1-эстеразы.

Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств -5)

- Пациентам с НАО I/II типов настоятельно рекомендуется проводить краткосрочную профилактику перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), перед инвазивными методами

исследований, особенно в области дыхательных путей, верхних отделах пищеварительного тракта. [1,3,5,8,9,12,13]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3)

- При срочном оперативном вмешательстве рекомендуется внутривенное введение: концентрата ингибитора С1-эстеразы человека 1000 МЕ в/в для взрослых пациентов или 15-30 МЕ/кг для пациентов детского возраста;

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)

- При отсутствии концентрата ингибитора С1-эстеразы рекомендуется вводить свежезамороженную плазму 250.0 мл для взрослых пациентов или 5,0-10,0 мл/кг для пациентов детского возраста за 1-6 часов до процедуры [8,12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

- При подготовке к плановому оперативному вмешательству, перед инвазивными методами обследования, экстракцией зубов рекомендуется [1,3,5,8,9,12,13]:

— ввести внутривенно концентрат ингибитора С1-эстеразы 1000 МЕ в/в (для взрослых пациентов) или 15-30 МЕ/кг (для пациентов детского возраста) [3,8,9,12,13]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

или

— начать прием Даназола 200 мг/сутки за 5 дней до и 2-3 дня после оперативного вмешательства (если пациент находился на базисной терапии даназолом то дозу увеличивают в 2 раза от исходной) с дальнейшей отменой или переходом на прежнюю дозу базисной терапии [3,8,9,12].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3)

— при невозможности приема даназола и недоступности ингибитора С1-эстеразы – ввести 250 мл свежемороженой плазмы за 1-6 часов до процедуры [3,5,12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Во время проведения оперативного лечения рекомендуется иметь препараты для купирования жизнеугрожающих отёков: икатибант или концентрат ингибитора С1 эстеразы для купирования не менее 2х атак [8]

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 3)

- Перед проведением стоматологических манипуляций (в дополнение к указанным препаратам) рекомендуется полоскание полости рта 5% раствором аминокaproновой кислоты [12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

Таблица 2. Рекомендуемые схемы неотложной фармакотерапии НАО.

Показание	Препарат	Режим применения
Отёки любой локализации, кроме головы, шеи и брюшной полости (без отмены препаратов базисной терапии или увеличение дозы препаратов базисной терапии)	Аминокaproновая кислота	Старше 12 лет: в/в 150–200 мл 5% р-ра Дети: 100мг/кг в первый час, затем 33мг/кг/час. Максимальная суточная доза 18г/м ²
	Икатибант (ограничено применение у детей до 18 лет и беременных)	П/к 30 мг, при неэффективности повторить инъекцию через 6 ч
Отёки в области головы и шеи, абдоминальный синдром	Икатибант (ограничено применение у детей до 18 лет и беременных)	П/к 30 мг, при неэффективности повторить инъекцию через 6 ч
	концентрат ингибитора С1 –эстеразы	20 МЕ/кг веса больного, при недостаточном эффекте через 1 час повторить
	свежемороженая плазма	Старше 12 лет: в/в 250 мл (до 500 мл) Дети: 5,0-10,0 мл/кг веса
Подготовка к экстренному	концентрат ингибитора	1000 МЕ (для лиц, старше 18

оперативному вмешательству (в день проведения оперативного вмешательства за 1-6 ч до процедуры, по-возможности, максимально близко к манипуляции)	C1 –эстеразы	лет) 15-30 МЕ/кг (у детей)
	свежемороженая плазма (при отсутствии концентрата ингибитора C1 –эстеразы)	Старше 12 лет: в/в 250–300 мл - однократно Дети: 5,0-10,0 мл/кг веса - однократно
Подготовка к плановому оперативному вмешательству	Аттенуированные андрогены (даназол)	За 5-7 сут до операции назначить профилактическую дозу или, если больные получают планово препараты, дозу увеличить в 2 раза, но не превышая максимально допустимую
	концентрат ингибитора C1 –эстеразы	Старше 12 лет: 1000 МЕ для взрослого, Дети: 15-30 МЕ/кг перед операцией
	свежемороженая плазма	Старше 12 лет: в/в 250 мл Дети: 5,0-10,0 мл/кг веса перед операцией

Долгосрочная профилактика

Основная задача долгосрочной профилактики – уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на повседневную активность пациента. Терапия подбирается индивидуально в зависимости от особенностей течения, наличия противопоказаний, технических возможностей для получения той или иной терапии. Три группы препаратов рекомендованы для базисной терапии НАО I, II типа: аттенуированные андрогены, концентрат ингибитора C1 –эстеразы человека, ингибиторы фибринолиза (таблица 3). [1,3,5,8,9]

- В случае выявления НАО-ХII у женщин детородного возраста рекомендуется назначение контрацептивов прогестеронового ряда [37,38, 39].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств – 4)

- При проведении долгосрочной профилактики эффективность терапии у пациентов рекомендуется оценивается на каждом визите. Для этой цели рекомендуется использовать шкалу активности ангиоотёков (AAS) и опросник для

оценки качества жизни пациентов с ангиотёками (AE-QoL) (. Это позволит оценить эффективность проводимой терапии и оптимизировать ее [20,21,22].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -5)

Табл. 3. Рекомендуемые схемы фармакотерапии НАО I, II типов в качестве долгосрочной профилактики.

Препараты	Доза	Контроль показателей (перед началом терапии и 1 раз в 6 месяцев)
Аттенуированные андрогены		
Даназол	Начальная доза 200-600 мг/сутки с снижением до минимально необходимой	<ul style="list-style-type: none"> • При осмотре: стигмы вирилизации, контроль веса • Общий анализ крови • Общий анализ мочи • Коагулограмма
Метилтестостерон	Начальная доза 0,01г/сутки, снижение до 0,005-0,0075г/сут.	<ul style="list-style-type: none"> • Биохимический анализ крови: липидный спектр, печеночные тесты • α-фетопротеин • УЗИ органов брюшной полости • Консультация уролога/гинеколога
Антифибринолитические препараты		
Транексамовая кислота	внутри по 1 – 1,5 г 4 раза в сут	<ul style="list-style-type: none"> • Общий анализ крови • Общий анализ мочи • Коагулограмма • Биохимический анализ крови: печеночные тесты, показатели работы почек, КФК. • Консультация офтальмолога
Концентрат ингибитора С1-эстеразы человека	20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю	<ul style="list-style-type: none"> • Серологической исследование на ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С

Комментарии: Даназол назначают в стартовой дозе 200-600 мг сутки до полного исчезновения симптомов, а затем постепенно снижают дозу до минимально необходимой

для отсутствия клинических проявлений заболевания. Возможна альтернативная схема: начало терапии с небольшой дозы препарата с постепенным увеличением.

В ряде случаев, возможно удвоение поддерживающей дозы на короткий период в случае инфекционных заболеваний (начиная с продромального этапа), стрессовых ситуаций (экзамены, переезд, личные переживания), физических нагрузок и др.

- Назначение аттенуированных андрогенов в качестве базисной терапии у пациентов детского возраста рекомендуется строго по жизненным показаниям с подбором минимально необходимой дозы по решению врачебной комиссии [40].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств -5)

Комментарии: согласно инструкции к препарату, аттенуированные андрогены противопоказаны у детей до 18 лет. Однако могут быть назначены *off label* по жизненным показаниям.

- Антифибринолитики рекомендуется назначать пациентам с НАО I, II типа в случае противопоказаний к использованию аттенуированных андрогенов [13,37].

Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств -4)

Комментарии: Антифибринолитики менее эффективны по сравнению с аттенуированными андрогенами, однако в ряде случаев позволяют контролировать симптомы НАО I, II, но имеют меньший спектр побочных эффектов, особенно при применении у женщин детородного возраста и детей. Транексамовую кислоту назначают в стартовой дозе 4 г/сутки с последующим снижением до минимальной необходимой суточной дозы.

- Базисная терапия концентратом ингибитора С1-эстеразы рекомендуется беременным пациенткам с НАО и пациентам детского возраста с 2х лет при тяжелом течении НАО I, II типа, неэффективности другой терапии, при частых жизнеугрожающих атаках [11,41,42].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

Комментарии: концентрат ингибитора С1-эстеразы человека назначают в дозе 20 МЕ/кг веса больного 2 раза в неделю. После стабилизации состояния доза и кратность выбирается с учетом влияния заболевания на повседневную активность пациента

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств

5)

Из всех препаратов, используемых для долгосрочной профилактики, концентрат ингибитора С1-эстеразы обладает наибольшей эффективностью и наилучшим профилем безопасности [8,9,11,39, 43].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

3.Реабилитация

Не разработана

5. Профилактика и диспансерное наблюдение

Первичная профилактика

Генетическое консультирование и пренатальная диагностика при планировании беременности пациентам с подтвержденным диагнозом НАО

Вторичная профилактика

- Запрещено использование ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл и др.) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан и др.).
- Запрещено использование препаратов, содержащих эстрогенные гормоны.
- Проведение премедикации перед планируемыми оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 1)

- С осторожностью назначать активаторы плазминогена (стрептокиназа, алтеплаза, актилизе и др.).

- Необходимо избегать необоснованных оперативных вмешательств и других травм, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, воздействия холодного фактора, интенсивной физической нагрузки [3,8,12].

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 3)

6. Дополнительная информация, влияющая на исход заболевания/синдрома

6.1 Прогноз

- Отёк гортани при неоказании своевременной и адекватной терапии фатален.
- Прогноз благоприятный при адекватной пожизненной терапии.
- Высокая (до 50%) вероятность рождения ребенка с НАО.

6.2 Скрининг

(родителей, братьев, сестер, детей пациента с НАО)

- Исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности в пуповинной крови неинформативно, так как эти показатели снижены у 30-50% здоровых новорожденных
- Исследования уровня и функциональной активности С1- ингибитора проводить не ранее 1 года жизни (лучше 5 лет).
- На доклиническом этапе генетическое обследование - наиболее предпочтительный метод обследования для подтверждения диагноза. Возможен поиск мутации в образце пуповинной крови.

При выявлении определенной мутации у пациента, отвечающей за развитие НАО, генетический поиск у родственников можно ориентировать прежде всего на выявления той же мутации.

6.3 Беременность и роды.

При беременности и в период лактации как для купирования атак, так и в случае необходимости долгосрочной профилактики рекомендуется использовать концентрат ингибитора С1-эстеразы. У пациенток с НАО I и II типа могут быть использованы антифибринолитики (под контролем коагулограммы и плацентарного кровотока, однако эффективность их существенно ниже (приложение Б).

Рекомендовано совместное ведение беременности акушером-гинекологом и аллергологом-иммунологом. Метод родоразрешения рекомендуется выбирать по акушерским показаниям. Рекомендуется обеспечить доступность ингибитора С1-эстеразы на период ведения родов, в этом случае премедикация не является обязательной. Если в 3-м триместре отмечались частые атаки или в случаях, когда женщина описывает атаки в области гениталий при механическом воздействии, настоятельно рекомендуется проведение премедикации концентратом ингибитора С1-эстеразы, при его недоступности – плазмой крови. [1,2,11,44]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

7. Организация медицинской помощи

7.1 Показания к плановой госпитализации

Неэффективность проводимой терапии, коррекция дозы при тяжелом течении НАО

7.2 Показания к экстренной госпитализации

- Серьезные угрожающие жизни осложнения АО:
- асфиксия – отёк языка, отёк верхних дыхательных путей;
- «острый живот» – отёк органов брюшной полости и малого таза;
- Отсутствие или недостаточный эффект амбулаторного лечения [3,12]

7.3 Показания к выписке пациента из стационара

Купирование отёка

Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Все отёки, приводящие к недееспособности или дисфункции, отёки головы, лица, шеи, а также тяжелые абдоминальные атаки должны быть купированы	1	A
2	Все атаки должны быть купированы как можно раньше	3	I
3	Для купирования тяжелой атаки должен быть использован икатибант и/или ингибитор эстеразы С1-ингибитора донорский.	1	A
4	Для купирования тяжелой атаки в случае отсутствия икатибанта и ингибитора эстеразы С1-донорский должна быть использована свежезамороженная плазма	3	A
5	Все пациенты должны быть обеспечены препаратами для купирования двух атак	3	A
6	Пациент с отёком верхних дыхательных путей должен быть госпитализирован в медицинское учреждение, где есть отделение реанимации и интенсивной терапии, а также ЛОР-отделение	5	A

7	Пациенту с отёком верхних дыхательных в случае отсутствия препаратов для купирования отёка или отсутствия эффекта от проводимой терапии должна быть выполнена трахеостомия.	1	A
8	Пациент с абдоминальной атакой должен быть консультирован хирургом	5	A
9	Консультация аллерголога-иммунолога для определения показаний к базисной терапии	5	A
10	Неотложная терапия НАО проводится без отмены препаратов базисной терапии.	1	A
11	Краткосрочная профилактика должна быть назначена перед всеми инвазивными манипуляциями и методами исследования, оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями	3	A
12	Во время проведения инвазивных манипуляций и методов исследования, оперативных вмешательств и стоматологических манипуляций необходимо иметь препараты для купирования жизнеугрожающих отёков: икатибант и/или ингибитор эстеразы C1-ингибитора донорский.	3	A

Список литературы.

1. Charest-Morin X, Betschel S, Borici-Mazi R, Kanani A, Lacuesta G, Rivard GÉ, Wagner E, Wasserman S, Yang B, Drouet C. The diagnosis of hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: a survey of Canadian physicians and laboratories. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Nov 21;14:83.
2. Ильина Н. И., Латышева Т. В., Сетдикова Н. Х., Шмаков Р. Г., Латышева Е. А., Юренкова А. А. Ведение больных с первичным иммунодефицитом в акушерстве. Метод. рекомендац. для врачей. Под ред. Р. М. Хаитова, Г. Т. Сухих. М.: Фармарус принт медиа. 2012.
3. Аллергология: фармакотерапия без ошибок. Руководство для врачей под редакцией акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова. Е-noto, Москва, 2013, с.277-287.
4. Aygören-Pürsün E, Magerl M, Maetzel A, Maurer M. Epidemiology of Bradykinin-mediated angioedema: a systematic investigation of epidemiological studies. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 May 4;13(1):73. doi: 10.1186/s13023-018-0815-5.
5. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, Conley ME, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Holland SM, Klein C, Nonoyama S, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck JM, Sullivan KE, Tang ML, Franco JL, Gaspar HB. Primary Immunodeficiency Diseases: an Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015 Nov;35(8):696-726. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1.
6. Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2014;27(4):159–163.
7. Bellanti JA, Settupane RA. Hereditary angioedema revisited. *Allergy Asthma Proc*. 2018 Sep 1;39(5):329-331.
8. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update *Allergy*. 2018 Aug;73(8):1575-1596. doi: 10.1111/all.13384. Epub 2018 Mar 12.
9. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K, Caballero T, Farkas H, Grumach A, Kaplan AP, Riedl MA, Triggiani M, Zanichelli A, Zuraw B;HAWK under the patronage of EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology).

- Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014 May;69(5):602-16. doi: 10.1111/all.12380. Epub 2014 Mar 27.
10. Jan. Murphy E, Donahue C, Omert L, Persons S, Tyma TJ, Chiao J, Lumry W. Training patients for self-administration of a new subcutaneous C1-inhibitor concentrate for hereditary angioedema. *Nurs Open*. 2018 Aug 28;6(1):126-135. doi: 10.1002/nop2.194. eCollection 2019
 11. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, Bowen T, Craig T, Frank M, Germenis AE, Grumach AS, Luczay A, Varga L, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *al. Allergy*. 2017 Feb; 72(2):300-313.
 12. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А. Краткосрочная профилактика проявлений наследственного ангионевротического отека. *PMЖ*, №8(1), 2018, с.53-59.
 13. Bork K. A Decade of change: recent developments in pharmacotherapy of hereditary angioedema (HAE) *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51:183–192. doi: 10.1007/s12016-016-8544-9.
 14. Aabom A, Bygum A, Koch C. Complement factor C4 activation in patients with hereditary angioedema. *Clin Biochem*. 2017;50:816-821
 15. Pedrosa M, Phillips-Angles E, Lopez-Lera A, Lopez-Trascasa M, Caballero T. Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol*. 2016;36:16-18.)
 16. Betschel S, Badiou J, Binkley K, Hébert J, Kanani A et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014 Oct 24;10(1):50. doi: 10.1186/1710-1492-10-50. eCollection 2014.
 17. Loules G, Zamanakou M, Parsopoulou F, Vatsiou S, Psarros F, Csuka D, Porebski G, Obtulowicz K, Valerieva A, Staevska M, López-Lera A, López-Trascasa M, Moldovan D, Magerl M, Maurer M, Speletas M, Farkas H, Germenis AE. Targeted next-generation sequencing for the molecular diagnosis of hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Gene*. 2018 Aug 15;667:76-82. doi: 10.1016/j.gene.2018.05.029. Epub 2018 May 16.
 18. Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, Barca MP, Manconi PE, Santacrose R, Margaglione M, Del Giacco SR Characterization of patients with angioedema without wheals: the

- importance of F12 gene screening. *Clin Immunol.* 2015 Apr;157(2):239-48. doi: 10.1016/j.clim.2015.02.013. Epub 2015 Mar 2.
19. Magerl M, Garmeniz AE, Maas C, Maurer M. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Aug;37(3):571-584.
 20. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. *Allergy.* 2013 Sep;68(9):1185-92.
 21. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference. Weller K, Magerl M, Peveling-Oberhag A, Martus P, Staubach P, Maurer M. *Allergy.* 2016 Aug;71(8):1203-9.
 22. Health-related quality of life in relation to disease activity in adults with hereditary angioedema in Sweden. Nordenfelt P, Nilsson M, Lindfors A, Wahlgren CF, Björkander J. *Allergy Asthma Proc.* 2017 Nov 30;38(6):447-455.
 23. Craig TJ, Bernstein JA, Farkas H, Bouillet L, Boccon-Gibod I. Diagnosis and treatment of bradykinin-mediated angioedema: outcomes from an angioedema expert consensus meeting. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;165(2):119-27.
 24. Xu Y.-Y., Zhi Y.-X., Liu R.-L., Craig T., Zhang H.-Y. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2014;112(6):539–544.
 25. Aygören-Pürsün E, Bygum A, Beusterien K, Hautamaki E, Sisic Z, Wait S, et al. Socioeconomic burden of hereditary angioedema: results from the hereditary angioedema burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:99.
 26. Bernstein J. A., Cremonesi P., Hoffmann T. K., Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *International Journal of Emergency Medicine.* 2017;10(1)
 27. Moldovan D, Bara N, Nădășan V, Gábos G, Mihály E. Consequences of Misdiagnosed and Mismanaged Hereditary Angioedema Laryngeal Attacks: An Overview of Cases from the Romanian Registry. *Case Rep Emerg Med.* 2018 Oct 22;2018:6363787. doi: 10.1155/2018/6363787. eCollection 2018
 28. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy.* 2014;6(5):533-51. doi: 10.2217/imt.14.33. Epub 2014 Mar 17.
 29. Hirschy R, Shah T, Davis T, Rech MA. Treatment of Life-Threatening ACE-Inhibitor-Induced Angioedema. *Adv Emerg Nurs J.* 2018 Oct/Dec;40(4):267-277.

30. Riedl MA, Banerji A, Manning ME, Burrell E, Joshi N, Patel D, Machnig T, Tai MH, Watson DJ. Treatment patterns and healthcare resource utilization among patients with hereditary angioedema in the United States. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Oct 12;13(1):180.
31. Dempster J. Practicalities of a reduced volume formulation of a C1-INH concentrate for the treatment of hereditary angioedema: real-life experience. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Oct 25;14:44.
32. Longhurst HJ, Dempster J, Lorenzo L, Buckland M, Grigoriadou S, Symons C, Bethune C, Fabien V, Bangs C, Garcez T Real-world outcomes in hereditary angioedema: first experience from the Icatibant Outcome Survey in the United Kingdom. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2018 Aug 6;14:28
33. Honda D, Ohsawa I, Shimizu Y, Maiguma M, Hidaka T, Suzuki H, Io H, Mano S, Takahara H, Rinno H, Tomino Y, Suzuki Y. . Suffocation due to Acute Airway Edema in a Patient with Hereditary Angioedema Highlighted the Need for Urgent Improvements in Treatment Availability in Japan. *Intern Med.* 2018 Nov 1;57(21):3193-3197.
34. Zanichelli A, Azin GM, Cristina F, Vacchini R, Caballero T. Safety, effectiveness, and impact on quality of life of self-administration with plasma-derived nanofiltered C1 inhibitor (Berinert®) in patients with hereditary angioedema: the SABHA study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Apr 10;13(1):51.
35. Grumach AS, Longhurst HJ, Aberer W, Bouillet L, Caballero T, Bygum A, Zanichelli A, Botha J, Andresen I, Maurer M; Icatibant Outcome Survey investigators. Pediatricians diagnosed few patients with childhood-presented hereditary angioedema: Icatibant Outcome Survey findings. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Aug 28.
36. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor: Update on Evaluation and Treatment. Magerl M, Germenis AE, Maas C, Maurer M. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Aug;37(3):571-584.
37. Longhurst H, Zinser E. Prophylactic Therapy for Hereditary Angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017 Aug;37(3):557-570.
38. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy.* 2017 Feb;72(2):320-324
39. van den Elzen M, Go MFCL, Knulst AC, Blankestijn MA, van Os-Medendorp H, Otten HG. Efficacy of Treatment of Non-hereditary Angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Jun;54(3):412-431.

40. Farkas H, Csuka D, Zotter Z, Varga L, Fust G . Prophylactic therapy in children with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:579–582
41. Hal R, Kuklínek P, Krčmová I, Králíčková P, Freiburger T, Janků P, Vlková M, Litzman J. J Treatment of Hereditary Angioedema Attacks with Icatibant and Recombinant C1 Inhibitor During Pregnancy. *Clin Immunol*. 2018 Oct;38(7):810-815.
42. Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, Nothaft W, Schranz J, Bernstein JA, Li HH. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Nov - Dec;5(6):1671-1678
43. Frank MM, Zuraw B, Banerji A, Bernstein JA, Craig T, Busse P, Christiansen S, Davis-Lorton M, Li HH, Lumry WR, Riedl M; US Hereditary Angioedema Association Medical Advisory Board. Management of Children With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *Pediatrics*. 2016 Nov;138(5)
44. González-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, Guilarte M, Baeza ML, Cimbollek S, López-Serrano MC, Piñero-Saavedra M, Rubio M, Caballero T. Management of Pregnancy and Delivery in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):161-7.

Приложение А 1 Состав рабочей группы

Главные редакторы:

1. Хаитов Рахим Мусаевич – академик РАН, председатель профильной комиссии по аллергологии и иммунологии, президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), научный руководитель ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Телефон: 8 (499) 617-78-44.
2. Ильина Наталья Ивановна – вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе – главный врач. Телефон: 8 (499) 617-08-00.

Авторы:

1. Латышева Татьяна Васильевна – д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ, заведующий отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Телефон: 8 (499) 617-80-85.
2. Латышева Елена Александровна – старший научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, к.м.н., доцент кафедры Клиническая иммунологии факультета МБФ ГОУ ВПО РНИМУ им. Пирогова. Телефон: 8 (499) 612-77-73.

Рабочая группа:

1. Вишнева Елена Александровна – заместитель директора по научной работе НИИ педиатрии, заведующий отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава РФ, к.м.н. Телефон: 8 (499) 783-27-93.
2. Данилычева Инна Владимировна – ведущий научный сотрудник отделения аллергологии и иммунотерапии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, к.м.н. Телефон: 8 (499) 618-28-75.
3. Демко Ирина Владимировна – главный внештатный аллерголог-иммунолог Красноярского края, Сибирского и Дальневосточного Федеральных округов, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней Красноярского медицинского университета. Телефон: 8 (913) 507-84-08.
4. Пампура Александр Николаевич – руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е.Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, д.м.н., профессор. Телефон: 8 (926) 227-68-10.
5. Сетдикова Наиля Харисовна – ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии клиники ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, врач аллерголог-иммунолог высшей категории, д.м.н., доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ. Телефон: 8 (499) 612-88-29.
6. Сизякина Людмила Петровна – главный внештатный аллерголог-иммунолог Ростовской области и Южного Федерального округа, заведующий кафедрой аллергологии-иммунологии Ростовского Государственного медицинского университета, д.м.н., профессор. Телефон: 8 (861) 268-49-56.

7. Фассахов Рустем Салахович – главный внештатный аллерголог-иммунолог Республики Татарстан и Приволжского Федерального округа, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой аллергологии-иммунологии Казанской медицинской академии. Телефон: 8 (843) 521-48-26.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематической ошибки при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств:

Доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в базы данных EMBASE и PubMed/MEDLINE, данные отечественных и международных согласительных документов по крапивнице/ангиоотеку (BSACI guideline, definition, classification and diagnosis of urticaria and angio-oedema, 2007; EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines on urticaria 2006,2009); Bowen et al Canadian 2003 international consensus algorithm for the diagnosis, therapy, and management of hereditary angioedema, J Allergy Clin Immunol 2010; Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек», 2007. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. Tom Bowen, Marco Cicardi et al. Allergy, Asthma & Clinical Immunology 2010, 6:24; Review of Recent Guidelines and Consensus Statements on Hereditary Angioedema Therapy with Focus on Self-Administration. M. Cicardi and T.J. Craig and I. Martinez-Saguer et al. Int Arch Allergy Immunol 2013;161(suppl 1):3–9; Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. M. Cicardi, K. Bork, T. Caballero et al. (Hereditary Angioedema International Working Group) Allergy 67 (2012) 147–157. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update. Maurer M, Magerl M, Anstetegui I, Aygören-Pürsün E, Betschel S, Bork K, Bowen T, Balle Boysen H, Farkas H, Grumach AS, Hide M, Katelaris C, Lockey R, Longhurst H, Lumry WR, Martinez-Saguer I, Moldovan D, Nast A, Pawankar R, Potter P, Riedl M, Ritchie B, Rosenwasser L, Sánchez-Borges M, Zhi Y, Zuraw B, Craig T. Allergy. 2018 Aug;73(8):1575-1596. doi: 10.1111/all.13384. Epub 2018 Mar 12.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- Консенсус экспертов;
- Оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой (Таблица 1).

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств

Настоящие КР, основаны на доказательствах, ранжированы по уровню достоверности (табл.1). Выделяли 4 уровня достоверности данных — А, В, С и D.

Таблица 1 - Рейтинговая схема оценки достоверности данных

A	Высокая достоверность	Основана на заключениях систематических обзоров рандомизированных контролируемых испытаний. Систематический обзор получают путём системного поиска данных из всех опубликованных клинических испытаний, критической оценки их качества и обобщения результатов методом метаанализа
B	Умеренная достоверность	Основана на результатах, по меньшей мере, нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
C	Ограниченная достоверность	Основана на результатах, по меньшей мере, одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации
D	Неопределённая достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

Таблицы доказательств:

Таблицы доказательств заполнялись членами рабочей группы.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

Метод валидации рекомендаций:

- Внешняя экспертная оценка
- Внутренняя экспертная оценка

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и терапевтов в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в рекомендации изменения регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях были представлены для дискуссии в предварительной версии на Конгрессе _____ 20 ____ года. Предварительная версия была выставлена для широкого обсуждения на сайте РААКИ для того, чтобы лица, не участвующие в Конгрессе, имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций был рецензирован также независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Приложение Б. Алгоритмы действия врача

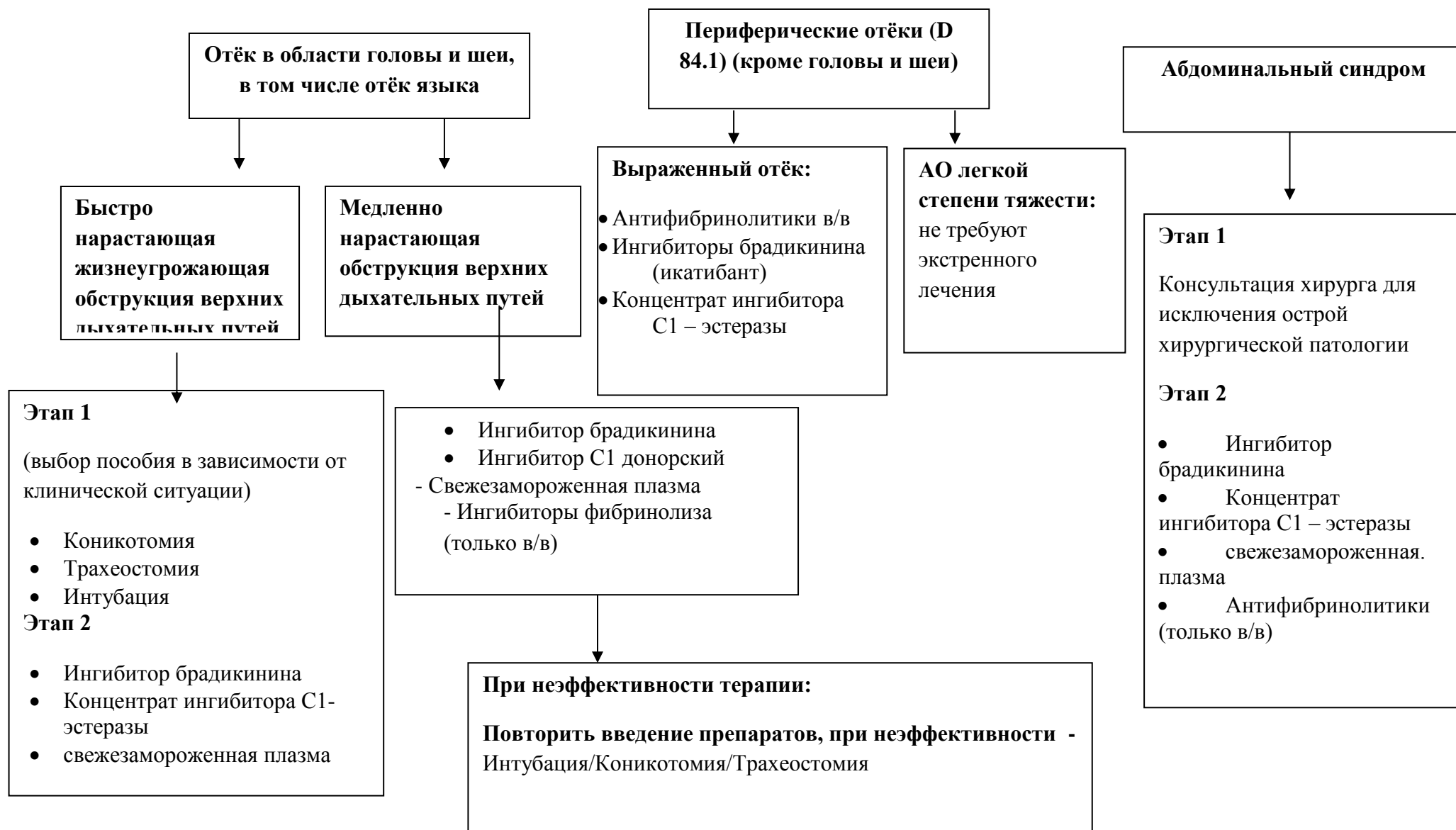
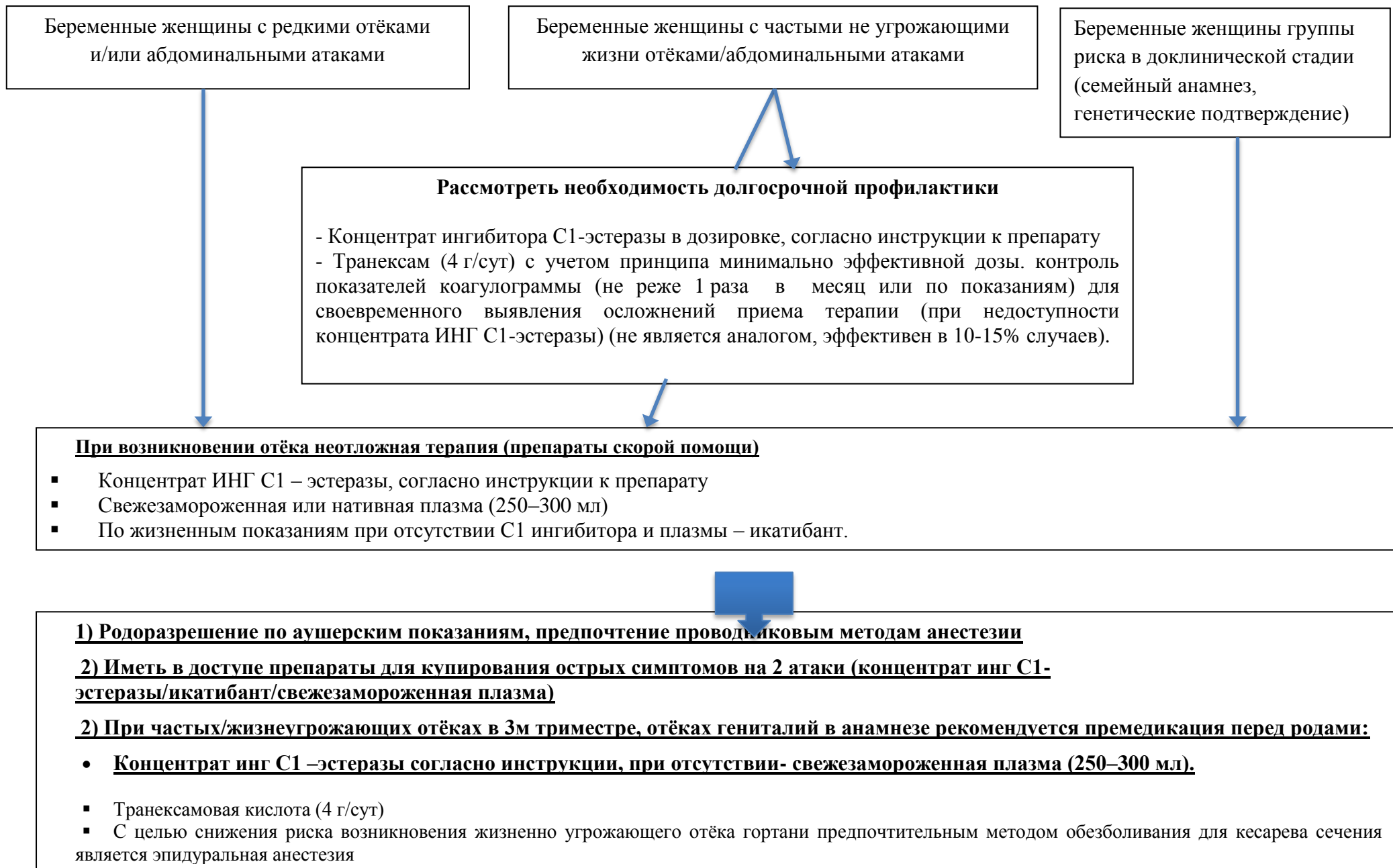


Рис. 3. Алгоритм оказания экстренной помощи при развитии ангиоотёка в зависимости от локализации при НАО.



Приложение В. Информация для пациента

Наследственный ангиоотёк (НАО) – редкое заболевание, связанное со снижением или недостаточной функциональной активностью C1 ингибитора системы комплемента человека, что приводит к развитию частых отёков различных частей тела: рук, ног, лица, брюшной полости, гортани.

Отёки органов брюшной полости выражаются сильными болями в животе, тошнотой, рвотой, жидким стулом и нередко ошибочно трактуются как отравление или как острая хирургическая патология, что приводит необоснованным хирургическим вмешательствам. Отёки гортани могут привести к удушью, поэтому они потенциально опасны для жизни, при их развитии обязательная госпитализация в многопрофильный стационар.

НАО – это наследственное заболевание. При обнаружении заболевания у одного из членов семьи все остальные должны быть обследованы. У четверти пациентов нет предшествующего семейного анамнеза болезни. Риск наследования НАО ребенком составляет около 50%.

Пациенты должны быть обеспечены препаратами для купирования отёков и обучены технике их введения. Препараты для купирования отёков должны всегда находиться при пациенте.

Пациентам запрещено применение, ингибиторов АПФ/блокаторов АТ-рецепторов, эстроген-содержащих препаратов (контрацептивов, заместительной гормональной терапии), так как данные препараты могут привести к появлению отёков (в том числе жизнеугрожающей локализации).

Рекомендуется избегать механического воздействия (давление, ушиб и т.д.) на мягкие ткани и слизистые оболочки. Категорически запрещены занятия, связанные с физическим, механическим, психоэмоциональным напряжением, переохлаждением. Противопоказана работа, сопряженная с высокой физической нагрузкой, опасностью травматизации. Все указанные факторы могут приводить к обострению заболевания, появлению отёков (в том числе жизнеугрожающей локализации).

Своевременная и адекватная коррекция любой сопутствующей патологии, в том числе эндокринных, неврологических нарушений. Регулярная санация очагов хронической инфекции. Так как обострение любой сопутствующей патологии может привести к утяжелению течения основного заболевания.

Приложение Г ПАСПОРТ БОЛЬНОГО НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИМ ОТЁКОМ

(Дефект в системе комплемента - D84.1)

Владелец данного документа страдает редким жизнеугрожающим заболеванием: Дефект в системе комплемента (D84.1) – Наследственный ангиоотёк (НАО). Клиническим проявлением является развитие отёков различной локализации, в том числе жизнеугрожающих (абдоминальных, отёков гортани).

ФИО

ДАТА РОЖДЕНИЯ

НОМЕР СТРАХОВОГО ПОЛИСА

ГРУППА КРОВИ И РЕЗУС ФАКТОР

ДОМАШНИЙ АДРЕС

ФИО РОДСТВЕННОГО

ТЕЛЕФОН РОДСТВЕННОГО

ФИО ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА

КОНТАКТНЫЙ НОМЕР ЛЕЧАЩЕГО ВРАЧА ДЛЯ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
КОНСУЛЬТАЦИИ

Паспорт выдан в ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России(число)

Подпись врача, выдавшего удостоверение

Печать

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОКАЗАНИЮ НЕОТЛОЖНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ:

1. При возникновении **ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ** отёков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома ввести **Икатибант 30 мг п/к** или **Ингиитор С1-эстеразы человека 20МЕ/кг в/в медленно**. При отсутствии указанных препаратов необходимо ввести свежемороженную плазму 250,0 (500,0) мл. Эффективность терапии может снижаться при позднем начале лечения

2. Использование антигистаминных препаратов, системных ГКС, эпинефрина для купирования отёка нецелесообразно ввиду отсутствия эффективности.

3. При отсутствии/недостаточном эффекте от терапии пациент должен быть срочно госпитализирован, при отёке гортани обоснована ранняя трахеостомия/коникотомия

4. По жизненным показаниям запрещено использование ингибиторов АПФ/блокаторов рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащих препаратов.

5. Премедикация при срочном оперативном вмешательстве: старше 12 лет: Ингибитор С1-эстеразы человека 1000 МЕ в/в, при отсутствии - свежемороженая плазма 250,0 мл., дети: 15-30 МЕ/кг веса за 1-6 часов до процедуры. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отёков во время проведения оперативного вмешательства (см п 1).

