

Российская ассоциация аллергологов и  
клинических иммунологов

Утверждено  
Президиумом РААКИ  
23 декабря 2013 г.

ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С  
АНГИООТЁКОМ

Москва  
2013г.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД –артериальное давление

АО – ангиоотёк

АТ – ангиотензин

АТ к С1-ингибитору - антитела к С1-ингибитору

в/в – внутривенно

в/м - внутримышечно

г – грамм

и АПФ- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

ИНГ - ингибитор

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

кг - килограмм

ГКС – глюкокортикостероиды

ЛОР- оториноларинголог

ЛС – лекарственные средства

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

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

ПАО – приобретенный ангиоотёк

п/к - подкожно

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

Т4 – тироксин свободный

ЧСС – частота сердечных сокращений

C1-ингибитор – ингибитор первого компонента комплемента

C1-INH95 Kd - C1-ингибитор низкомолекулярной массы с весом 95 килодальтон

C1q – фактор первого компонента комплемента

C4 – компонент комплемента

IgE – иммуноглобулин класса E

IgG – иммуноглобулин класса G

IgM – иммуноглобулин класса M

Ф XII – коагуляционный фактор I

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Методология.....	
Определение	
Код МКБ-10 .....	
Профилактика .....	
Скрининг.....	
Классификация.....	
Диагностика.....	
Дифференциальный диагноз:.....	
Лечение.....	
Не рекомендуется .....	
Дальнейшее ведение.....	
Прогноз.....	

## МЕТОДОЛОГИЯ

### 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.

### 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

<b>A</b>	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>B</b>	Умеренная достоверность	Основана на результатах, по меньшей мере, нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
<b>C</b>	Ограниченная достоверность	Основана на результатах, по меньшей мере, одного клинического испытания, не удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации
<b>D</b>	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.

**Экономический анализ:**

Анализ стоимости не проводился и публикации по фармакоэкономике не анализировались.

## **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.

## **Рабочая группа:**

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.

## **ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

Ангиоотёк (синоним: ангионевротический отек) (АО) - локализованный транзиторный остро возникающий, склонный к рецидивированию отек кожи или слизистых оболочек. Ключевую роль в развитии АО играют вазоактивные вещества: гистамин, триптаза, простагландин, брадикинин, которые приводят к обратимому увеличению проницаемости эндотелия. Обычно проявления сохраняются от 2 часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно, без дополнительной терапии.

**КОД МКБ-10: Т 78.3-** ангионевротический отек, **D 84.1-** дефект в системе комплемента.

## **ПРОФИЛАКТИКА**

- С осторожностью используют ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан) у больных с ангиоотеком в анамнезе<sup>D</sup>, у лиц с семейным анамнезом АО<sup>B</sup>.

- Больным с НАО запрещено использование ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан)<sup>A</sup>.
- Исключить из рациона продукты с доказанным аллергическим механизмом развития АО<sup>B</sup>.
- Пациентам с АО на ЛС в анамнезе запрещается использование препаратов со сходной химической структурой.<sup>B</sup>
- Лицам с НАО, по возможности, необходимо избегать необоснованных оперативных вмешательств и травм, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, воздействия холодового фактора, интенсивной физической нагрузки<sup>B</sup>.
- Женщинам с АО в анамнезе следует с осторожностью назначать гормоно-заместительную терапию
- Женщинам с НАО запрещена гормоно-заместительная терапия<sup>B</sup>.
- При наличии АО следует с осторожностью назначать активаторы плазминогена (стрептокиназа, алтеплаза, актилизе и др.)

#### **СКРИНИНГ (возможен только для НАО)**

- Обследование родителей, братьев, сестер, детей пациентов с НАО для определения концентрации С4-компонента комплемента, концентрации и функциональной активности С1-ингибитора.
- Исследование функциональной активности С1- ингибитора<sup>D</sup>.
- Проведение генетической консультации членам семьи больного<sup>B</sup>.

#### **В настоящее время условно выделяют три группы АО по патогенезу:**

- АО, обусловленные высвобождением **гистамина** по этиологии, патогенезу и методам лечения аналогичны крапивнице (см. клинические рекомендации по крапивнице); (Т 78.3)
- АО, обусловленные высвобождением **брадикинина** (АО, связанные с нарушением в системе комплемента, врожденный дефект АПФ, идиопатические); (D 84.1)
- Смешанные, когда в развитии отека участвуют гистамин и брадикинин (у таких больных патогенез заболевания может быть смешанным и им требуется комбинированная терапия).



АО, обусловленные высвобождением брадикинина, имеют принципиально иные механизмы развития, особенности клинического течения и лечения (рисунок 1). Патогенез этих отеков связан с отсутствием или снижением уровня либо функциональной активности С1-ингибитора, как наследственного, так и приобретенного генеза (идиопатические и за счет наличия антител к С1-ингибитору), что приводит к накоплению брадикинина, и как следствие, - развитию отека. Редко встречается врожденный дефицит АПФ, что тоже приводит к накоплению брадикинина.

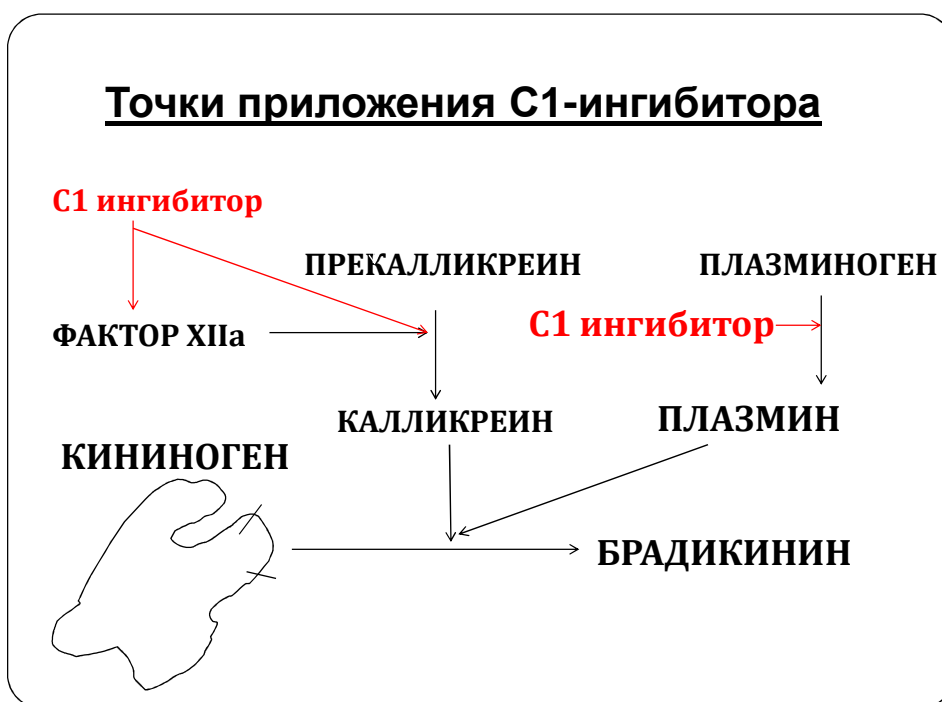


Рисунок 1 Точки приложения С1-ингибитора. С1-ингибитор предотвращает переход прекалликреина в калликреин, плазминогена в плазмин, активацию XII фактора свертывающей системы крови. При недостатке С1-ингибитора происходит накопление брадикинина. Брадикинин увеличивает проницаемость сосудистой стенки, вызывает экстравазацию, в конечном итоге развивается отек.

## **КЛАССИФИКАЦИЯ**

***Классификация АО, связанных с патологией системы комплемента (D 84.1)***

### **Наследственная форма АО:**

- **НАО 1-го типа** (85 % случаев). У пациента отмечается дефицит С1-ингибитора в плазме, обусловленный нефункционирующим геном. При этом уровень С1-

ингибитора может варьировать от неопределяемого до менее 30% от нормального. Имеет аутосомно-доминантное наследование.

- **НАО 2-го типа** (15 % случаев). У пациента вырабатывается нормальное или повышенное количество С1-ингибитора, но снижена его функциональная активность. Имеет аутосомно-доминантное наследование.
- **НАО 3-го типа** (эстрогензависимый), (распространенность неизвестна) - недавно описанное заболевание. Считается, что он связан с генетическим нарушением контроля XII фактора свёртывания крови. Несмотря на то, что эстрогены (как описывалось выше) играют огромную роль в увеличении частоты и тяжести рецидивов при любой форме НАО, отличительной особенностью НАО 3 типа является нормальный уровень С1-ингибитора и его функциональной активности. При эстрогензависимом НАО клинические симптомы идентичны таковым при первых двух типах наследственных комплементзависимых отеков. Его особенностью является зависимость симптомов от высокого уровня эстрогенов и, соответственно, для него характерны обострения во время беременности, при применении пероральных контрацептивов или заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома. Преимущественно болеют женщины.

#### **Приобретенная форма ангиоотёка (ПАО).**

- **Тип 1:** дефицит С1-ингибитора у больных с лимфопролиферативными заболеваниями или другими злокачественными новообразованиями.
- **Тип 2:** наличие в сыворотке пациента одномоментно как аутоантител к С1-ингибитору (часто моноклональных), так и циркулирующего низкомолекулярного белка С1-ингибитора (С1-INH95 Kd). Может встречаться у гетерогенной группы больных (заболевания соединительной ткани, онкологическая патология, заболевания печени и у лиц без признаков каких-либо заболеваний).

#### ***АО, не связанные с патологией в системе комплемента (Т 78.3)***

- АО, вызванные высвобождением вазоактивных медиаторов из тучных клеток, в 50% случаев сопровождают крапивницу; в этом случае крапивница и АО имеют общую этиологию, патогенез, лечение и прогноз.

- АО, вызванные повышением активности сосудорасширяющих кининовых механизмов. Ингибиторы АПФ снижают содержание ангиотензина II, повышают уровень брадикинина. Блокаторы рецепторов ангиотензина II реже вызывают АО, хотя не доказано влияние этих препаратов на метаболизм кининов.
- Эпизодический АО с эозинофилией – редкий вид заболевания, характеризующийся эпизодами АО, крапивницы, кожного зуда, лихорадки, повышения веса и сывороточного IgM, лейкоцитозом с эозинофилией (до 80%) с благоприятным прогнозом.

## ДИАГНОСТИКА

Диагноз АО ставится на основании сбора анамнеза и данных физикального обследования

### Анамнез:

1. В пользу наследственного ангионевротического отека свидетельствуют следующие данные:
  - Семейный анамнез отеков различной локализации, особенно случаи гибели родственников от отека гортани.
  - Частые госпитализации с клиникой «острого живота» без подтверждения этого диагноза (боли вызывает отек стенки кишки).
  - Связь отеков с механическим воздействием (ударом, уколом, травмой). В таких случаях, удар в живот может вызвать клиническую картину «острого живота» без повреждения внутренних органов. Отек гортани часто возникает при стоматологических манипуляциях. Связь с травмой, физическим и эмоциональным напряжениями, острыми респираторными заболеваниями позволяют, в первую очередь, думать о наличии НАО.
  - Ухудшение течения заболевания во время беременности (особенно при плоде женского пола), на фоне приема эстрогенсодержащих препаратов.
2. Наличие лихорадки, потери массы тела, миалгий, артралгий у больных с приобретенным дефицитом С1-ингибитора требует исключения лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний<sup>C</sup>.
3. Важнейшим аспектом является пищевой, лекарственный и общий медицинский анамнез:
  - Многие случаи крапивницы, вызванные пищевыми продуктами, пищевыми добавками, ЛС или инфекцией сопровождаются АО<sup>D</sup>.

- Прием ингибиторов АПФ<sup>С</sup> и блокаторов рецепторов ангиотензина II<sup>С</sup> может быть причиной развития АО
4. АО, не связанные с врожденной или приобретенной патологией комплемента, сопровождаются крапивницей в 50% случаев<sup>D</sup>.
  5. Важным диагностическим критерием является характер отека (цвет, наличие зуда или жжения, плотность, время развития, сроки купирования симптомов).

### **Физикальное обследование**

- Детализация особенностей отека (локализация, размер, плотность, цвет, температура отека и окружающих тканей), характер дермографизма
- Тщательный общий осмотр для выявления лимфаденопатии, спленомегалии, артропатии и другой патологии, возможно, являющейся причиной АО.
- Осмотр доступных обследованию верхних дыхательных путей, оценка звучности голоса, возможности глотания для исключения развивающегося и угрожающего жизни отека ротоглоточной области.
- Измерение АД, ЧСС.
- Измерение температуры тела

Особенности АО, связанные с участием в формировании симптомов медиатора-брадикинина:

- Доступный осмотру отек бледный и незудящий, плотный, при надавливании на него не остается ямки.
- Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отека
- В ряде случаев, характерно наличие «предвестников» отеков
- Отеки развиваются в течение нескольких часов и могут сохраняться до нескольких суток
- При оперативном вмешательстве по поводу диагноза «острый живот» у больного выявляют отек участка кишки и асцитический выпот.
- При отеке мочевыводящей путей возникает задержка мочи.
- Сильные головные боли наблюдаются при отеке мозговых оболочек.
- Возможен потенциально фатальный отек гортани<sup>С</sup>.
- Крапивница, как правило, отсутствует.
- Неэффективно введение ГКС, антигистаминных препаратов.

Для АО, основным медиатором которых является гистамин характерно:

- В 50% случаев АО сопровождается крапивницей<sup>D</sup>.
- Отек горячий, гиперемированный.
- Отек редко развивается быстро, не бывает фатальным
- Симптомы могут сохраняться от нескольких часов до суток
- Как правило, отмечается хороший эффект от введения системных ГКС, антигистаминных средств
- Сочетание отека с резким снижением АД, крапивницей, бронхоспазмом, болями в животе, дефекацией, мочеиспусканием, кровянистыми выделениями из влагалища – является признаками анафилактической реакции.

### **Обследования:**

- АО, не связанные с патологией системы комплемента требуют следующего обследования:
  1. Общий анализ крови.
  2. Общий анализ мочи.
  3. Биохимический анализ крови.
  4. Обследования для исключения возможной причины АО по показаниям.
- Для исключения АО, связанных с патологией системы комплемента необходимо:
  - исследовать уровни С4 компонента системы комплемента,
  - определить уровень и функциональную активность С1-ингибитора,
  - определить наличие антител к С1 ингибитору,
  - определение уровня С1q
  - С1-INH95 Kd,,

Объём обследования и его целесообразность определяет врач аллерголог-иммунолог.

- уровень С1q. Содержание С4 компонента снижено при НАО<sup>D</sup>.
- Если концентрация С4 компонента и С1- ингибитора нормальны, вероятны НАО типа III<sup>B</sup>, пищевая аллергия, АО, вызванный ингибиторами АПФ, или идиопатический АО<sup>D</sup>.
- Нормальное содержание С1-ингибитора при снижении его функциональной активности и концентрации С4 компонента является признаком НАО типа II<sup>D</sup>.
- Если содержание С4 компонента и С1 – ингибитора снижены, а концентрация С1q компонента нормальная или повышена, то речь идет о НАО типа I.
- Выявление антител к С1-ингибитору может быть при ПАО II типа.

- Снижение содержания C4, нарастание уровня C1q компонента, а также снижение качественных и количественных показателей C1-ингибитора, характерно для НАО типа 1 и 2.

Таким образом, алгоритм обследования больных с АО может быть различен и зависит от данных анамнеза, клинической картины (рисунок 2,3) и лабораторных показателей (таблица 1).

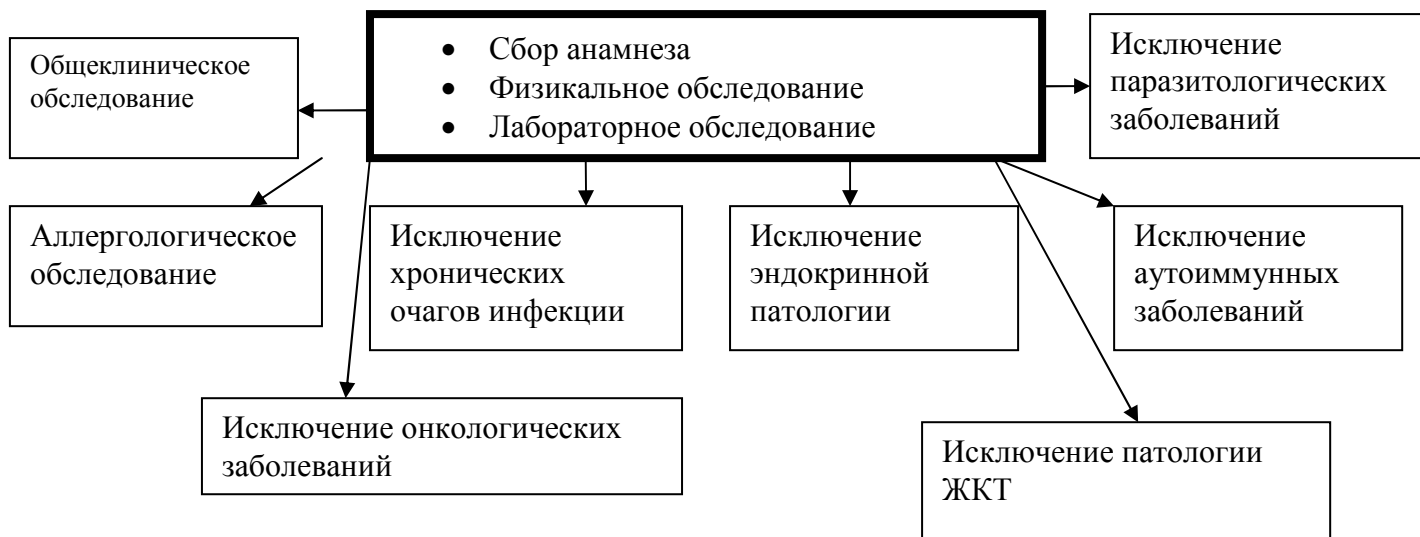


Рисунок 2. Алгоритм обследования больных с АО (Т 78.3)



Рисунок 3. Алгоритм обследования больных с АО (D84.1)

- Из всех больных НАО - у 85% НАО I типа, у 15% - НАО II типа<sup>D</sup>.
- Концентрация C1q-компонента, как правило, снижена при ПАО<sup>C</sup> (Таблица 1).

**Таблица 1**

**Лабораторная диагностика наследственного и приобретенного ангионевротического отека.**

<b>Результаты лабораторных исследований при наследственном ангионевротическом отеке (НАО) и приобретенном ангионевротическом отеке (ПАО)</b>					
	<b>I тип НАО</b>	<b>II тип НАО</b>	<b>III тип НАО</b>	<b>I тип ПАО</b>	<b>II тип ПАО</b>
<b>Концентрация C1 ИНГ</b>	<b>&lt; 30%</b>	<b>нормальная или высокая</b>	<b>нормальная</b>	<b>&lt; 50%</b>	<b>низкая или нормальная</b>
<b>Активность C1 ИНГ</b>	<b>&lt; 30%</b>	<b>&lt; 30%</b>	<b>нормальная</b>	<b>низкая</b>	<b>низкая</b>
<b>Концентрация C 4</b>	<b>низкая</b>	<b>низкая</b>	<b>нормальная</b>	<b>&lt; 30%</b>	<b>&lt; 30%</b>
<b>Концентрация C1q</b>	<b>нормальная</b>	<b>нормальная</b>	<b>нормальная</b>	<b>&lt; 30%</b>	<b>низкая</b>
<b>C1-INH95 Kd</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>отсутствует</b>	<b>имеется</b>
<b>АТ к C1-ингибитору</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>-</b>	<b>имеются</b>

**Показания к консультации специалиста**

- Больных с диагнозом АО направляют к аллергологу для проведения дифференциальной диагностики разных видов АО, для определения возможностей обследования и тактики лечения.
- При подозрении на аутоиммунное заболевание, лимфому, при необходимости изменения гипотензивной терапии при АО, вызванном ингибиторами АПФ, требуется консультация ревматолога, гематолога, кардиолога соответственно.
- Больного с отеком гортани госпитализируют в оториноларингологическое или реанимационное отделение в острой ситуации с последующей консультацией аллерголога-иммунолога после стабилизации состояния.
- При абдоминальном синдроме необходима консультация хирурга.



- В тех случаях, когда АО возникают на фоне онкологических заболеваний, паразитарных инфекций, эндокринопатологии – проводят консультации узких специалистов (онколог, паразитолог, эндокринолог)

### **Особенности различных форм ангиотека:**

#### ***Наследственный ангиотёк***

Для I и II типов характерны следующие проявления:

- Семейный анамнез у 80% больных
- Рецидивирующие отеки, как правило, в 80% до 18 лет, отсутствие кожного зуда и уртикарных элементов.
- Отсутствие или слабый ответ на терапию глюкокортикоидами.
- Снижение концентрации или функциональной активности C1-ингибитора, низкий уровень C4 компонента, нормальный уровень C1q компонента<sup>D</sup>.
- Фатальные отёки в области гортани в семейном анамнезе<sup>B</sup>

Признаки III типа:

- преимущественно болеют женщины
- нормальный уровень C1-ингибитора C4 и C1q компонентов<sup>B</sup>.

#### ***Приобретенный ангиотёк (ПАО)***

- Тип1 ПАО: дефицит C1-ингибитора у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Тип 1 часто диагностируют у больных лейкозами и лимфомами, парапротеинемией.
- Тип 2 ПАО характеризуется наличием в сыворотке пациента одновременно как аутоантител к C1- ингибитору (часто моноклональных), так и циркулирующего низкомолекулярного белка C1- ингибитора (C1-INH95 Kd) у гетерогенной группы больных (встречается при заболеваниях соединительной ткани и других аутоиммунных болезнях, онкологической патологии, заболеваниях печени и у лиц без признаков каких-либо заболеваний). С терапевтической точки зрения принципиально важно уточнить диагноз для назначения правильного лечения. В отличие от других форм, в этой группе эффективны глюкокортикоиды и цитостатики.
- Может отмечаться низкое содержание C1q, C4 компонентов, снижение концентрации и функциональной активности C1- ингибитора<sup>C</sup>.

#### ***Ангиотёки, вызванные ингибиторами АПФ***

- Могут впервые возникнуть в период от нескольких недель до нескольких лет от начала терапии ингибиторами АПФ

- Чаще всего отеки в области лица (губы, язык, дно рта, гортань, подкожная клетчатка. веки).
- Очень редко фатальные отеки.
- Любые ингибиторы АПФ и даже блокаторы рецепторов ангиотензина могут вызвать отеки
- Нормальные уровни С1-ингибитора, С4 и С1q компонентов<sup>С</sup>.

#### ***Ангиоотёки, обусловленные лекарствами (аллергией и непереносимостью)***

- АО возникает изолированно или с крапивницей вскоре после назначения препарата (НПВС, антибиотиков, рентгеноконтрастных препаратов и т.д.)
- Нормальные уровни С1-ингибитора, С4 и С1q компонентов<sup>Д</sup>.

#### ***Ангиоотёки, связанные с пищевой непереносимостью***

- Имеется четкая (воспроизводимая) связь с приемом определенного продукта
- Реакция на продукты или пищевые добавки в виде АО и/или крапивницы.
- Нормальные уровни С1-ингибитора, С4 и С1q компонентов<sup>Д</sup>.
- Повышенный уровень IgE, специфических к пищевым продуктам, положительные кожные пробы.

### **ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ**

Дифференциальный диагноз АО проводится со следующими заболеваниями:

#### ***Гипотиреоз***

- Слабость, сонливость, утомляемость, непереносимость холода, уменьшение потоотделения, сухость кожи, снижение тембра голоса. Периорбитальный отек, макроглоссия, отек рук.
- Нормальные уровни С1-ингибитора, С4 и С1q компонентов<sup>В</sup>.
- Повышение уровня тиреотропного гормона, снижение свободного Т4 при первичном гипотиреозе, нормальный уровень свободного Т4 при субклинической форме.

#### ***Уртикарный васкулит***

- Сохранение элементов в течение более 24 часов.
- Наличие остаточной пигментации.
- Жалобы на жжение и боль в области поражения.
- Повышение СОЭ, концентрации СРБ свидетельствуют в пользу уртикарного васкулита.
- Могут быть признаки системной патологии (артралгии, миалгии).

- Возможно сочетание с АО, особенно в случаях гипокомplementемии.
- Антинуклеарных АТ и ревматоидного фактора, как правило, не обнаруживают.
- При биопсии выявляют признаки лейкоцитокластического васкулита.

#### ***Постоянный отек кожи лица и шеи***

- Может быть связан со сдавлением верхней полой вены. Показано рентгенологическое исследование грудной клетки для выявления опухоли, расширения средостения.

#### ***Синдром Мелькерссона-Розенталя***

- Постоянный плотный отек лица, складчатый язык.
- При биопсии пораженной ткани обнаруживают гранулематозное воспаления.

#### ***Анасарка***

- Генерализованный отек может быть признаком гипопроотеинемии (например, при нефротическом синдроме, болезнях печени (циррозе печени), белководефицитной энтеропатии). Отеки тканей постоянные, присутствуют другие признаки соматической патологии.
- В отличие от АО анасарка развивается относительно медленно, симметрично, не характерны поражения губ, гортани, кишечника, отсутствуют признаки анафилаксии.

При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием, сопровождающимся отеком любой локализации, следует помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток, если отек сохраняется более длительное время, то диагноз АО исключается.

#### **ЛЕЧЕНИЕ**

- Купирование симптомов
- Профилактика рецидивов

#### **Немедикаментозное лечение хронических рецидивирующих АО:**

1. Соблюдение гипоаллергенной диеты.

В случае выявленного пищевого аллергена устранение его из рациона приводит к улучшению состояния больного через 1-2 суток. В случае псевдоаллергической реакции соблюдение гипоаллергенной диеты позволяет уменьшить уровень гистаминолиберации, поэтому эффект наступает через 2-3 недели.

2. Ограничить или заменить прием лекарственных препаратов, вызывающих гистаминолиберацию и накопление брадикинина на медикаменты других классов.

3. Лечение острого АО в области гортани: необходимо сохранить проходимость дыхательных путей и при необходимости проводят экстренную интубацию или трахеостомию

**Медикаментозное лечение:**

Лечение больных с АО направлено на купирование острого состояния, длительную профилактику, а так же устранение причин, вызывающих появление отека.

Алгоритм лечения АО с нарушением и без нарушения в системе комплемента приведен на рисунках 4,5.

Медикаментозная терапия АО, не связанных с нарушениями в системе комплемента, аналогична терапии острой и хронической крапивницы в сочетании с ангиотёком. Лечение следует начинать с блокаторов H1-рецепторов II поколения<sup>A</sup>. Не рекомендуется применять седативные антигистаминные средства в качестве препаратов первой линии лечения<sup>B</sup>.

**Антигистаминные ЛС, применяемые для лечения КР/АО:**

Дезлоратадин 5 мг в сутки. Левоцетиризин 5 мг в сутки. Лоратадин 10 мг в сутки.

Фексофенадин 120 - 180 мг в сутки. Цетиризин 10 мг в сутки. Эбастин 10-20 мг в сутки.

Рупатадин 10 мг в сутки. Клемастин 1 мг 2 раза в сутки внутрь, 2 мг 2 раза в сутки парентерально. Хлоропирамин 25–50 мг в сутки внутрь, 20–40 мг (1–2 мл 2% р-ра).

Дифенгидрамин 25–50 мг каждые 4 - 6 часов , 20–50 мг 1–2 раза в сутки парентерально.

Гидроксизин 25–50 мг каждые 6 ч. Ципрогептадин 2-4 мг каждые 6-8 часов. Хифенадин Сехифенадин 50-100 мг 2-3 раза в сутки. Хифенадин 25-50 мг 3-4 раза в сутки.

При неэффективности могут использоваться альтернативные методы лечения (см. главу по «Крапивнице»)

При тяжелом течении заболевания или обострениях ангиоотека, не контролируемого H1 блокаторами назначают ГКС. Терапия может проводиться парентерально или перорально коротким курсом (3-10 суток) для купирования обострения (начальная доза по преднизолону 30-60 мг). При необходимости более длительного лечения ГКС предпочтителен прерывистый курс этих препаратов. Лечение ГКС может сочетаться с другими препаратами для лечения АО. При использовании препаратов не имеющих в инструкции показаний для лечения АО, но применяемых за рубежом и в нашей стране для уменьшения рисков осложнений их назначении необходимо оценить клиническую ситуацию, качество доказательств эффективности и безопасности.

При жизнеугрожающих состояниях (ангиоотек гортани) показано назначения эпинефрина.

**Показания к госпитализации:**

1. Серьезные угрожающие жизни осложнения АО:
  - асфиксия - отек языка, отек верхних дыхательных путей;
  - острый живот
2. Отсутствие ответа или недостаточный эффект амбулаторного лечения.

Лечение АО, связанных с дефектом в системе комплемента зависит от фазы заболевания. Необходимо подобрать терапию для купирования острого отека, длительного контроля рецидивирующих отеков, а также премедикации при различных вмешательствах (рис. 5).

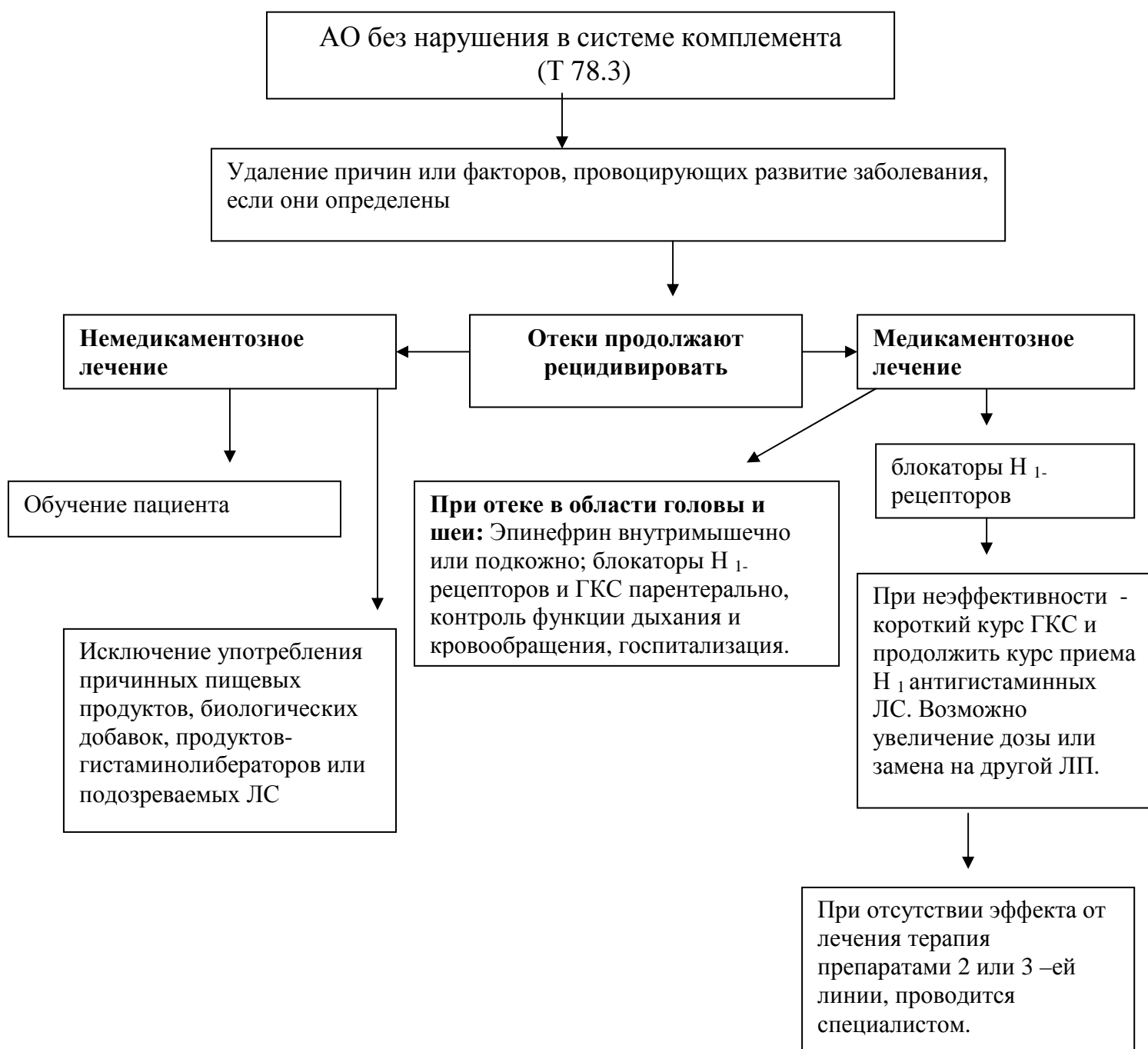


Рисунок 4. Алгоритм лечения АО (Т 78.3).



**Рисунок 5. Алгоритм лечения больных с АО (D84.1).**

**Купирование острого приступа НАО (при тяжелом и жизнеугрожающем отеке):**

Неотложная терапия НАО проводится без отмены препаратов базисной терапии.

1) Подкожное введение икатибанта (Фиразира)<sup>С</sup>: 3 мл (30мг). В большинстве случаев однократного введения препарата достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива НАО, икатибант вводят повторно в дозе 30мг через 6 часов. Если после повторного введения препарата симптомы НАО сохраняются или приступ НАО рецидивирует, третья доза препарата может быть введена еще через 6 часов. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу препарата – 90 мг (3 инъекции).

2) В/в введение концентрата Ингибитора С1- эстеразы человеческой (500-1500 ЕД) – в России проходит регистрацию.

3) Свежая или свежемороженная нативная плазма в объеме 250-300 мл.

4) Антифибринолитические препараты:

-транексамовая кислота в дозе 1г внутрь или 0,5-1г в/в медленно каждые 3-4 часа.

-ε-аминокапроновая кислота в/в капельно в дозе 5-10г, затем в дозе 5г в/в капельно каждые 4ч или 7-10 г/сут внутрь до полного купирования обострения.

5) При отсутствии достоверных данных о наличии АО, связанного с патологией системы комплемента, возможно введение системных ГКС. При жизнеугрожающих отеках возможно дополнительное введение фуросемида в дозе 40-80 мг в/в. Необходима госпитализация больного в ЛОР-отделение или реанимационное отделение, так как может понадобиться трахеостомия или интубация.

б) Пациенты с III типом НАО не отвечают на терапию ингибитором С1- эстеразы человеческой и антифибринолитическими препаратами. Главная цель терапии в такой ситуации состоит в поддержании проходимости дыхательных путей, объема циркулирующей крови (симптоматическая терапия) и отмене приема эстрогенов.

#### **В период ремиссии:**

При лечении НАО в период ремиссии терапию подбирают индивидуально в зависимости от тяжести течения заболевания и клинической ситуации.

- Е-Аминокапроновая кислота в дозе 4-12г в сутки (транексамовая кислота 1-3 г/сутки)
- Даназол: начальная доза 800 мг/сутки, затем (по мере получения эффекта) дозу снижают до 200 мг/сутки, возможен прием минимальной дозы через день.
- Ингибитор С1- эстеразы человеческой для беременных и детей.

#### **Краткосрочная профилактика:**

Учитывая то, что механическое воздействие может привести к развитию отека при НАО, перед проведением стоматологических манипуляций или других хирургических процедур проводят премедикацию:

- транексамовая кислота (4 г/сутки) (аминокапроновая кислота 16 г/сутки) за сутки или даназол (100-600 мг/сутки) за 6 суток до процедуры и продолжают лечение в течение 3 суток после процедуры. Средняя доза даназола составляет 600 мг/сутки.
- в/в капельное введение нативной плазмы в объеме 250-300 мл, 5% р-ра ε -аминокапроновой кислоты в дозе 10-15г. Ингибитор С1 – эстеразы человеческой 500 Ед. внутривенно.

**Рекомендуемые схемы неотложной фармакотерапии и кратковременной профилактики НАО**  
(для взрослых и детей старше 12 лет)

Показание	Препарат	Режим применения
Отеки любой локализации, кроме головы, шеи и брюшной полости	ε -Аминокапроновая кислота	внутрь 16 г (по 4 г 4 раза в сутки); в/в 150-200 мл 5% р-ра
	Транексамовая кислота	внутрь по 1 г 4 раза в сутки; в/в 10-15 мг/кг
	Нативная или свежемороженая плазма	в/в 250 мл
	Фуросемид	в/в 40-80 мг
Отеки в области головы и шеи, абдоминальный синдром	Икатибант (Фиразир)-детям до 18 лет противопоказан	п/к 1 мл (10 мг), при неэффективности повторить инъекцию через 6 ч
	Ингибитор С1 – эстеразы человеческой	500 ЕД. при необходимости через 2 ч дозу можно повторить
	Нативная или свежемороженая плазма	в/в 250 мл (до 500 мл)
	Фуросемид	в/в 40-80 мг
Подготовка к экстренному оперативному вмешательству	Ингибитор С1 – эстеразы человеческой	500 ЕД. однократно
	Нативная или свежемороженая плазма	в/в 250 – 300 мл однократно
	ε -Аминокапроновая кислота	в/в 200 мл однократно
	Транексамовая кислота	внутрь по 1 г 4 раза в сутки; в/в 10-15 мг/кг
Подготовка к плановому оперативному вмешательству	ε -Аминокапроновая кислота	внутрь 16 г (по 4 г 4 раза в сутки) ежедневно в течение 2 сут до операции и в течение 2 сут после ее проведения; в/в 200 мл 5% р-ра перед операцией и 4-5 раз по 100 мл в течение первых суток после операции
	Транексамовая кислота	внутрь по 1 г 4 раза в сутки в течение 2 сут до операции и 2 сут после ее проведения; в/в 10-15 мг/кг
	Андрогены	за 10 сут до операции назначить профилактическую



		дозу или, если больные получают планово препараты, дозу увеличить в 2 раза, но не превышая максимально допустимую
	Ингибитор С1 – эстеразы человеческой	500 ЕД. однократно
	Нативная или свежемороженая плазма	в/в 250 мл перед операцией
Перед проведением инвазивных методов обследования, экстракцией зубов	ε-Аминокапроновая кислота	внутрь 16 г (по 4 г 4 раза в сутки) ежедневно в течение 2 сут до манипуляции и в течение 2 сут после ее проведения; в/в 150-200 мл 5% р-ра однократно перед манипуляцией и на следующий день
	Транексамовая кислота	внутрь по 1 г 4 раза в сутки в течение 2 сут до манипуляции и 2 сут после ее проведения; в/в 10-15 мг/кг

**Таблица 4**

**Рекомендуемые схемы фармакотерапии НАО в период ремиссии  
(для взрослых и детей старше 12 лет)**

<b>Группа лекарственных средств</b>	<b>Препараты</b>	<b>Режим применения</b>
Андрогены	Даназол	начальная доза – 800 мг/сут, снижение до 200 мг/сут
	Метилтестостерон	начальная доза – 0,01г/сут, снижение до 0,005-0,0075 г/сут
Анаболический стероидный препарат- производное дигидротестостерона	Станозолол	начальная доза – 12 мг/сут, снижение до 2 мг/сут, каждый 2-й или 3-й день
Антифибринолитические препараты	ε-Аминокапроновая кислота	внутрь 4-12 г/сутки)
	Транексамовая кислота	внутрь по 1 – 1,5 г 2-3 раза в сут
Препараты крови	Ингибитор С1- эстеразы человеческой (во время беременности) – в России проходит регистрацию	в/в 500-1500 ЕД еженедельно

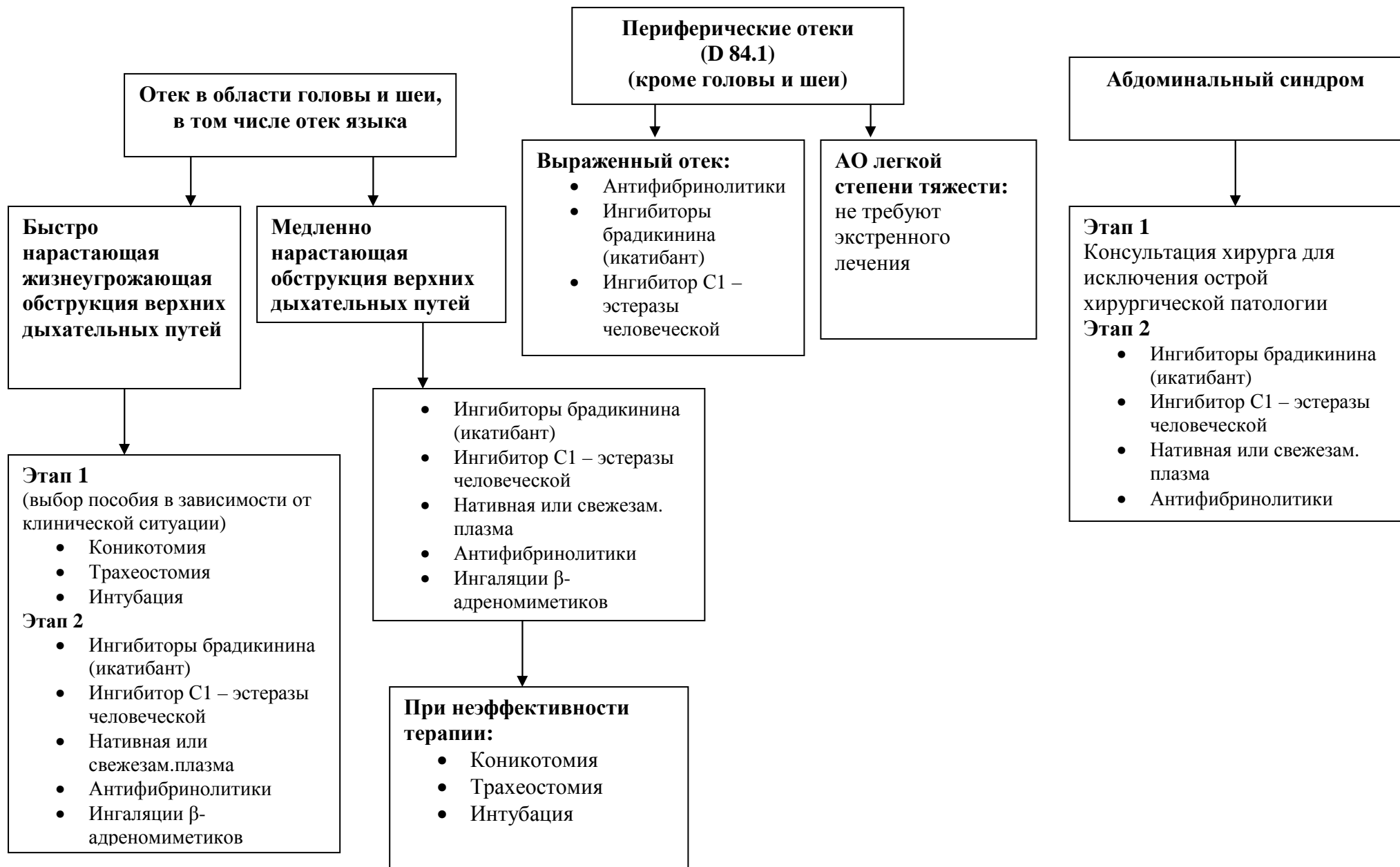


Рисунок 6. Алгоритм оказания экстренной помощи при развитии ангиоотёка в зависимости от локализации при АНО.

При подготовке женщин, страдающих НАО, к беременности и весь период беременности из медикаментозных средств возможно использование только С1-ингибитора, антифибринолитических ЛС, нативной или свежезамороженной плазмы (рисунок 7) Назначение Даназола противопоказано в течение всего периода беременности и родов. Показано наблюдение пациенток аллергологом-иммунологом весь период беременности, перед родами аллерголог – иммунолог должен дать заключение по сопровождению родов.

**Больным с АО без нарушения в системе комплемента не рекомендуется:**

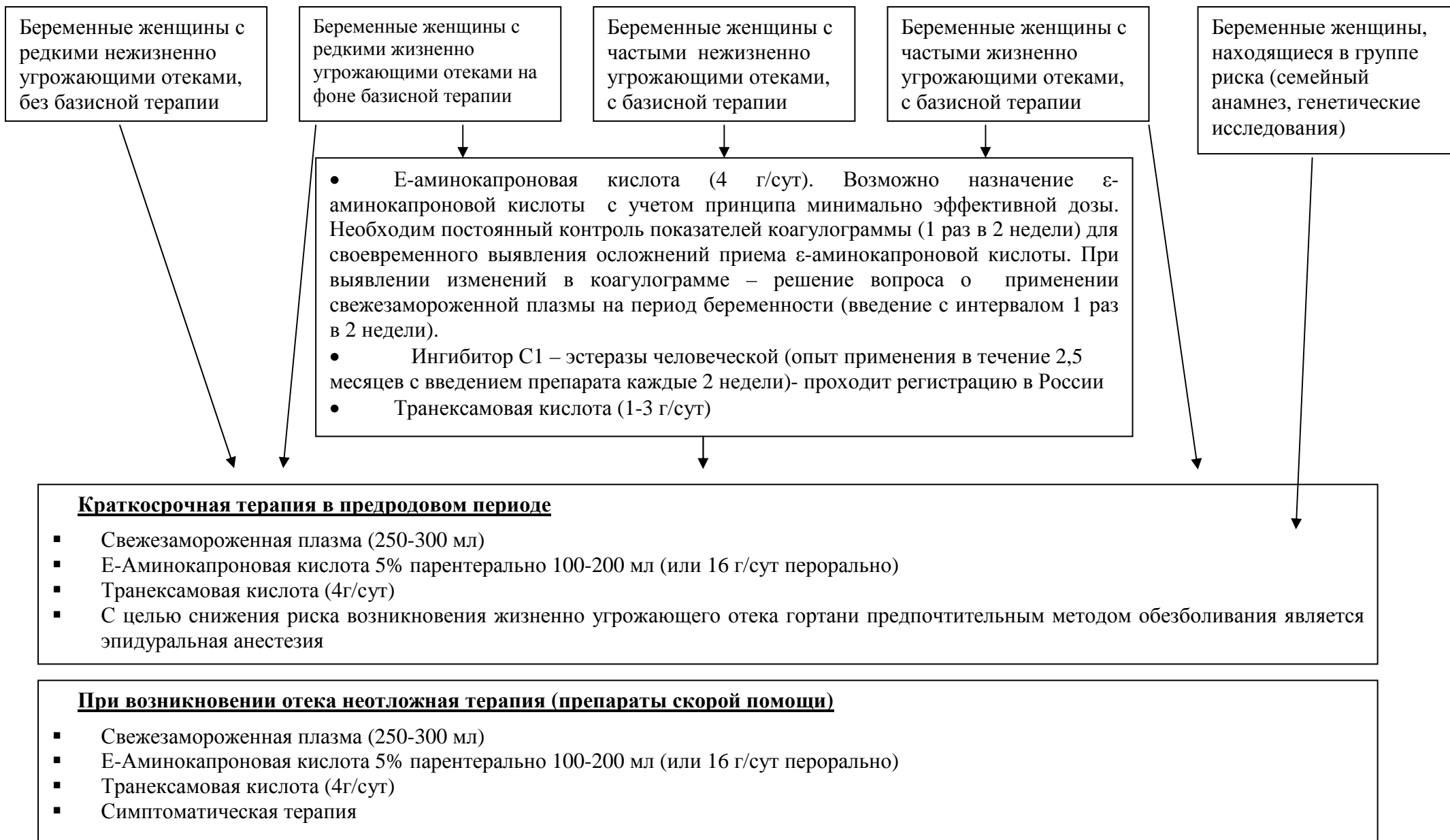
- Назначать постоянные и длительные необоснованные пищевые ограничения.
- Необоснованно исключать ЛС для лечения сопутствующей патологии, особенно назначенные по жизненным показаниям.
- Избегать полипрагмазии.
- Назначать иАПФ и антагонисты рецепторов АТ

**Больным с АО с нарушениями в системе комплемента не рекомендуется:**

- Продолжать использовать высокие дозы системных ГКС, H1- антигистаминных препаратов, несмотря на отсутствие эффекта.
- Назначать андрогены детям, беременным, кормящим и больным раком предстательной железы.
- Назначать антифибринолитические препараты пациентам с гиперкоагуляционными состояниями и склонностью к тромбозам.
- Назначать препараты эстрогенов при установленном диагнозе НАО.
- Продолжать медикаментозную терапию вместо своевременной интубации или трахеостомии (редко коникотомии) при выраженном отеке гортани.

**ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ**

- В случае незначительного обострения требуется только внимательное наблюдение, соблюдение общих рекомендаций врача.
- При отеке языка, верхних дыхательных путей, появлении затруднения дыхания больным необходимо срочно обратиться в ближайшее лечебное учреждение.
- Пациенты должны иметь при себе «паспорт больного аллергическим заболеванием», медицинский браслет с информацией о заболевании.



**Рисунок 7. Тактика ведения пациенток с НАО при беременности.**

## ПРОГНОЗ

- отёк гортани **МОЖЕТ ПРИВЕСТИ к фатальному исходу.**
- если АО и крапивница непрерывно рецидивируют в течение 6 месяцев, то у 40% из этих больных высыпания будут рецидивировать в течение ближайших 10 лет. Характерно волнообразное течение болезни без прогрессирующего удушья;
- у 50% больных с АО и крапивницей наступает спонтанная ремиссия;
- НАО и АО с приобретенной патологией системы комплемента сохраняются на всю жизнь. Оптимально подобранная терапия позволяет улучшить качество жизни, избежать угрожающих жизни отеков.