

**Российская ассоциация аллергологов и клинических
иммунологов (РААКИ)**

**ФЕДЕРАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ С
НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИОТЁКОМ (НАО)**

Москва 2014

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД –артериальное давление

АО – ангиоотёк

АТ – ангиотензин

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.....	5
Определение.....	7
Код МКБ-10.....	7.
Профилактика	7
Скрининг.....	8
Классификация.....	9
Диагностика.....	9
Дифференциальный диагноз:.....	14
<u>Лечение.....</u>	<u>19</u>
Прогноз.....	25

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 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 Allerg 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 b 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

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, 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, 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 _____ 2015 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.

Наследственный ангиоотек (наследственный ангиоотек, НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, связанное с дефицитом или снижением функции С1-ингибитора, характеризующееся рецидивирующими отеками глубоких слоев дермы различной локализации, которые сохраняются от нескольких часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно, без дополнительной терапии.. Характерными особенностями отеков при НАО является: отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения ГКС и антигистаминными средствами.

НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционного синдрома, в патогенезе данного заболевания основную роль играют нарушения в системе комплемента

Распространенность 1:50000

Для данного заболевания в большинстве случаев характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Около 25% не имеют семейной истории ангиоотечков (мутации de novo)

КОД МКБ-10: D 84.1- дефект в системе комплемента.

ПРОФИЛАКТИКА

Первичная профилактика невозможна

Вторичная профилактика

- Запрещено использование ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонистов рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан)^A.
- Необходимо избегать необоснованных оперативных вмешательств и других травм, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, воздействия холодого фактора, интенсивной физической нагрузки^B.
- Женщинам запрещено использование препаратов, содержащих эстрогенные гормоны^B.
- С осторожностью назначать активаторы плазминогена (стрептокиназа, алтеплаза, актилизе и др.)^D

- Проведение премедикации перед планируемыми оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями^D
- Генетическое консультирование и пренатальная диагностика^D

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

- Исследование уровня С4 компонента комплемента^D
- Исследование концентрации и функциональной активности С1- ингибитора^D,
- Генетическое обследование^D.

Патогенез:

Ключевую роль в развитии отеков играет генетический дефицит С1 ингибитора, приводящий к нарушению ингибирования С1r и С1s компонентов комплемента, а также аутоактивации фактора Хагемана системы свёртывания крови. Следствием этого является усиленное образование брадикинина из кининогена. Накопление вазоактивного вещества - брадикинина, в свою очередь, приводит к развитию обратимого увеличения проницаемости эндотелия. (рис. 1).

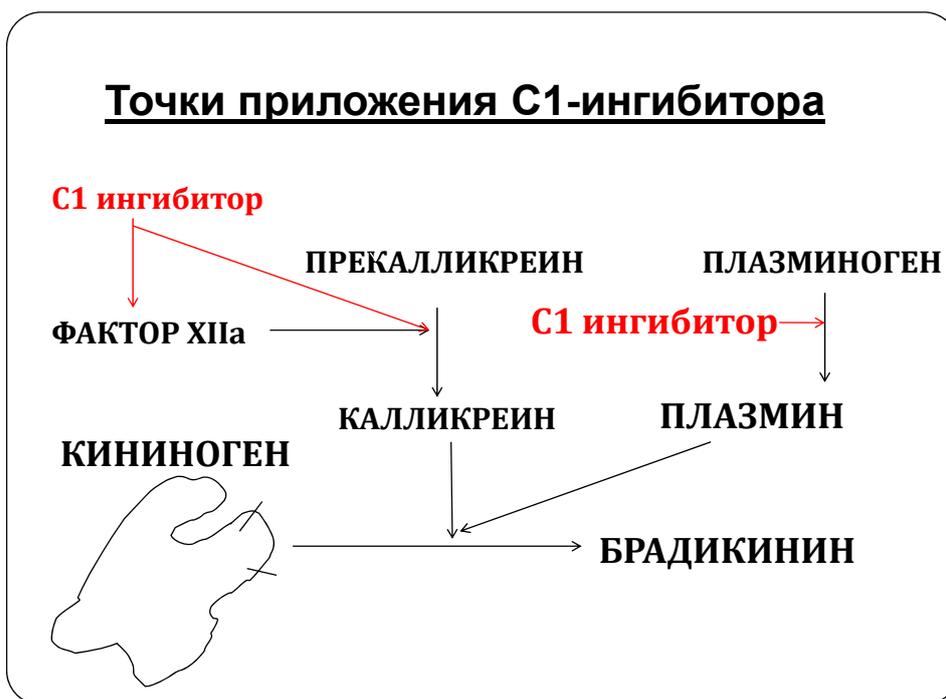


Рис. 1: точки приложения С1-ингибитора. С1- ингибитор предотвращает переход прекалликреина в каллекреин, плазминогена в плазмин, активацию XII фактора свертывающей системы крови. При недостатке С1-ингибитора происходит накопление брадикинина. Брадикинин увеличивает проницаемость сосудистой стенки, вызывает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

КЛАССИФИКАЦИЯ

- **НАО 1-го типа** (85 % случаев). Отмечается дефицит С1-ингибитора в плазме, обусловленный нефункционирующим геном. При этом уровень С1- ингибитора может варьировать от неопределяемого до менее 30% от нормального.
- **НАО 2-го типа** (15 % случаев). Уровень С1-ингибитора в пределах нормы или повышен,, отмечается снижение функциональной активности С1-ингибитора.

НАО 3-го типа (НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора) (редко встречающийся тип НАО, распространенность неизвестна) (эстрогензависимый). Считается, что развитие ангиоотек при НАО III типа связано с генетическим нарушением контроля XII фактора свёртывания крови. Отличительной особенностью НАО 3 типа является нормальный уровень С1-ингибитора и его функциональной активности. Клинические симптомы идентичны таковым при первых двух типах наследственных ангиоотек. 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. Основанием постановки диагноза служит типичная клиническая картина заболевания в сочетании с выявлением мутаций в гене XII фактора свёртывания крови и/или наличием семейного анамнеза.

ДИАГНОСТИКА

Диагноз НАО ставится на основании данных анамнеза, особенностей клинической картины, результатов физикального и лабораторного обследования.

Анамнез:

В пользу наследственного ангиоотека свидетельствуют:

- Семейный анамнез отеков различной локализации, особенно случаи гибели родственников от отека гортани.
- Частые госпитализации с клиникой «острого живота» без выявления в последствии причин, способных обуславливать возникшие симптомы (патологии ЖКТ, хирургической патологии и т.п.)

- 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.
Связь отеков с приемом следующих препаратов: Ингибиторов АПФ^С и блокаторов рецепторов ангиотензина II^С

Физикальное обследование

Важным диагностическим критерием является характер отека, связанный с участием брадикинина в его формировании: отек бледный и не зудящий, 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.
- Крапивница отсутствует, возможно наличие маргинальной эритемы.
- Не эффективно введение ГКС, антигистаминных препаратов
- 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.

Лабораторные исследования

Для подтверждения диагноза НАО необходимо :

- исследовать уровни С4 компонента системы комплемента.
- определить уровень и функциональную активность С1-ингибитора,
- определить наличие антител к С1 ингибитору
- определить С1q.
- С1-INH95 Kd
- Генетическое исследование

Объём обследования и его целесообразность определяет врач аллерголог-иммунолог.

- Содержание С4 компонента снижено при НАО I и II (D), при НАО III типа – уровень С4 в пределах нормы
- Для НАО I тип характерно снижение С4 компонента и С1 – ингибитора, концентрация С1q компонента в пределах нормы,
- Для НАО типа II характерно снижение С4 компонента при нормальном уровне С1-ингибитора, но снижении его функциональной активности.
- Для НАО III типа характерно концентрация С4 компонента, уровень и функциональная активность С1- ингибитора в пределах нормы, при наличии характерной клинической картины, наличие выявленных мутаций в гене XII фактора крови и/или наличии семейного анамнеза.

Таким образом, алгоритм обследования больных с НАО может быть различен и зависит от данных анамнеза, клинической картины и лабораторных показателей (рис. 2).

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Сбор анамнеза• Физикальное обследование• Лабораторное обследование |
|--|

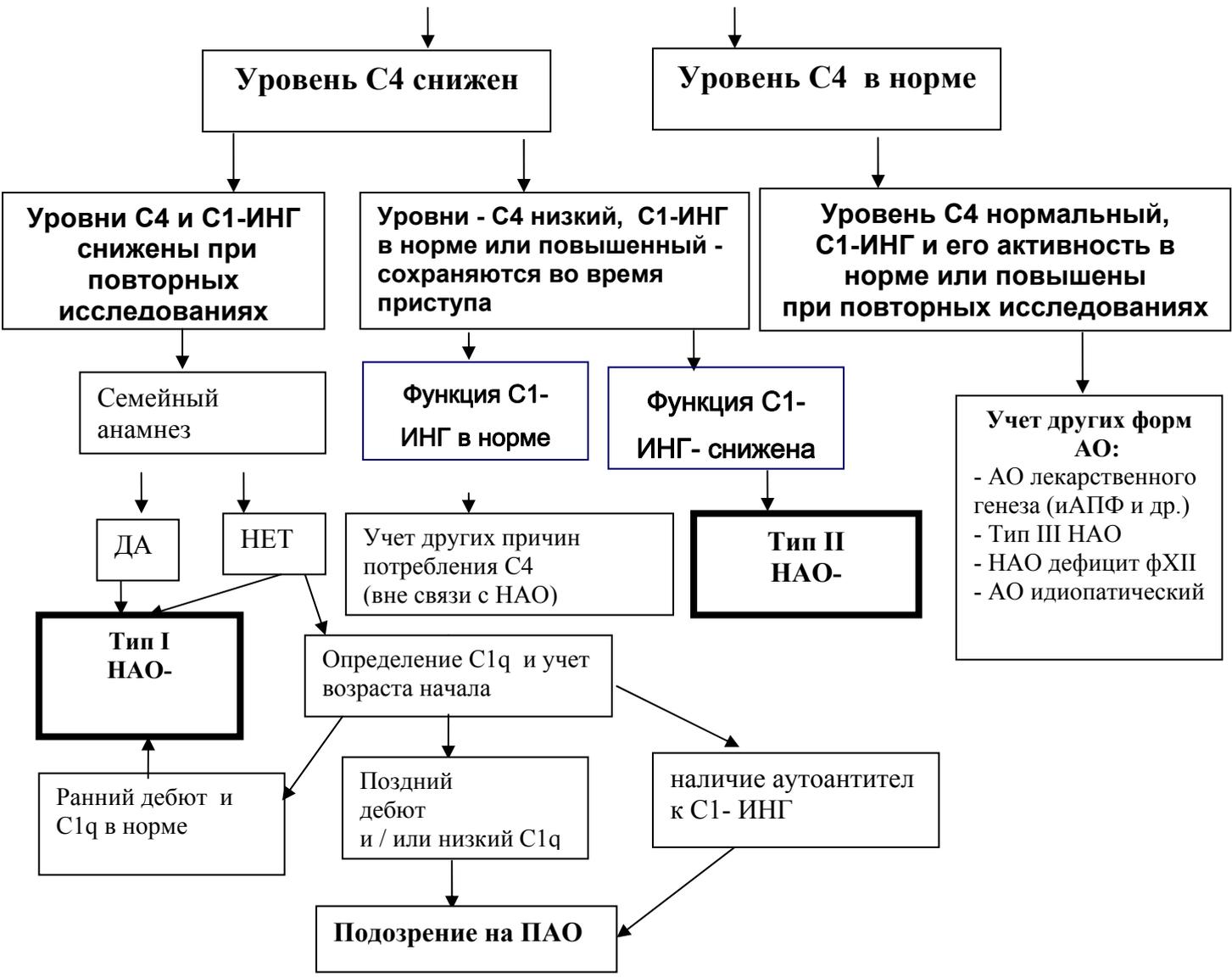


Рис. 2 Алгоритм обследования больных с НАО

- Снижение содержания С4, нарастание уровня С1q компонента, а также снижение качественных и количественных показателей С1-ингибитора, характерно для НАО типа I и II.
- Из всех больных НАО - у 85% НАО I типа, у 15% - НАО II типа.
- Концентрация С1q-компонента, как правило, снижена при ПАО (Таблица 1).

Таблица 1

Лабораторная диагностика наследственного и приобретенного ангиоотека.

Результаты лабораторных исследований при наследственном ангиоотеке (НАО) и приобретенном ангиоотеке (ПАО)					
	I тип НАО	II тип НАО	III тип НАО	I тип ПАО	II тип ПАО
Концентрация С1 ИНГ	< 30%	нормальная или высокая	нормальная	< 50%	низкая или нормальная
Активность С1 ИНГ	< 30%	< 30%	нормальная	низкая	низкая
Концентрация С4	низкая	низкая	нормальная	< 30%	< 30%
Концентрация С1q	нормальная	нормальная	нормальная	< 30%	низкая
С1-INH95 Kd	-	-	-	отсутствует	имеется

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.
- 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.
- Коррекция сопутствующей патологии, так как это может приводить к утяжелению течения НАО

Особенности различных форм ангиоотека:

Наследственный ангиоотёк

Для I и II типов характерны следующие особенности:

- Семейный анамнез у 80% больных
- Рецидивирующие отеки, как правило, в 80% проявляются до 18 лет, отсутствие кожного зуда и уртикарных элементов.
- Отсутствие или слабый ответ на терапию ГКС.
- Снижение концентрации или функциональной активности C1-ингибитора низкий уровень C4 компонента, нормальный уровень C1q компонента^D.

Признаки III типа:

- болеют женщины
- нормальный уровень C1-ингибитора C4 и C1q компонентов.
- Семейный анамнез
- Наличие генетических мутаций в гене XII фактора свёртывания крови.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз АО проводится со следующими заболеваниями:

Приобретенная форма ангиоотёка (ПАО) – относится к фенокопии НАО., имеет сходную картину с НАО, но не наследуется, а приобретается в процессе жизни.

- Тип I ПАО: дефицит C1-ингибитора у больных с лимфопролиферативными заболеваниями. Тип I часто диагностируют у больных лейкозами и лимфомами, парапротеинемией.
- Тип II ПАО характеризуется наличием аутоантител к C1-ингибитору 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). В лечении эффективны глюкокортикоиды и цитостатики.
- Может отмечаться низкое содержание C1q, C4 компонентов, снижение концентрации и функциональной активности C1-ингибитора^C.

Ангиотёки, основным медиатором которых является гистамин :

- В 50% случаев АО сопровождается крапивницей^D.
- Отек горячий, гиперемированный.
- Отек редко развивается быстро, не бывает фатальным
- Симптомы могут сохраняться от нескольких часов до 72 часов

- 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 признаком анафилактической реакции.

Ангиоотёки, вызванные ингибиторами АПФ

- Могут впервые возникнуть в период от нескольких недель до нескольких лет от начала терапии ингибиторами АПФ
- Любые ингибиторы АПФ, а также, блокаторы рецепторов ангиотензина могут вызвать отеки
- Нормальные уровни С1-ингибитора, С4 и С1q компонентов^С.

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^Д.

Ангиоотёки, связанные с пищевой непереносимостью

- Имеется четкая и 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^Д.
- Повышенный уровень IgE, специфических к пищевым продуктам, положительные кожные пробы с соответствующими пищевыми продуктами.

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^В.
- Повышение уровня тиреотропного гормона, снижение свободного Т4 при первичном гипотиреозе, нормальный уровень свободного Т4 при субклинической форме.

Уртикарный васкулит

Сохранение элементов 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

гипокомплементемии. Антинуклеарных АТ и ревматоидного фактора, как правило, не обнаруживают. При биопсии выявляют признаки лейкоцитокластического васкулита.

Постоянный отек кожи лица и шеи

Он 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 воспаление.

Анасарка

- Генерализованный **отек** может быть признаком гипопротеинемии (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
- Краткосрочная профилактика (перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями)
- Долгосрочная профилактика (профилактика рецидивов)

Немедикаментозное лечение хронических рецидивирующих АО:

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

Медикаментозное лечение:

Показания к госпитализации:

1. Серьезные угрожающие жизни осложнения АО:
 - асфиксия - отек языка, отек верхних дыхательных путей;

- острый живот – отек органов брюшной полости и малого таза
2. Отсутствие или недостаточный эффект амбулаторного лечения.

Лечение НАО, 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. 4).



Рис. 4. Алгоритм лечения больных с НАО (D84.1).

Купирование острого приступа НАО (при тяжелом и жизнеугрожающем отеке (рис.5)):

Неотложная терапия НАО проводится без отмены препаратов базисной терапии.

1) Подкожное введение икатибанта (ФИРАЗИР)^С: 3 мл (30 мг). 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- (донорский или рекомбинантный) -500-1500 ЕД. В России проходит регистрацию^С.

3) Свежая или свежемороженая нативная плазма в объеме 250-300 мл^Д.

4) Антифибринолитические препараты:

- транексамовая кислота в дозе 1г – 1,5 г. внутрь каждые 3-4 часа^Д.

-ε-аминокапроновая кислота в/в капельно в дозе 5-10г (100 -200 мл 5% раствора), затем в дозе 5г (100мл 5% раствора) каждые 4ч или 7-10 г/сут внутрь до полного купирования обострения^Д.

*Учитывая влияние антифибринолитиков на свертывающую систему крови, во время лечения данной группой препаратов необходим динамический контроль коагулограммы.

5) При отсутствии достоверных данных о наличии НАО, 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 потребоваться трахеостомия или интубация.

6) 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.

- ε-Аминокапроновая кислота в дозе 4-16г в сутки (транексамовая кислота 0,5-4г/сутки)^Д.
- Даназол: начальная доза 400 -200 мг/сутки, затем (по мере получения эффекта) дозу снижают до 200 - 100 мг/сутки, возможен прием минимальной дозы через день^Д.
- Заместительная терапия С1 ингибитором донорским или рекомбинантным^Д.

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 (аминокапроновая кислота) за сутки или даназол за 6 суток до процедуры и продолжают лечение в течение 3 суток после процедуры. Средняя доза даназола составляет 600 мг/сутки^D.
- в/в капельное введение нативной плазмы в объеме 250-300 мл, 5% р-ра ε -аминокапроновой кислоты в дозе 10-15г.или Ингибитор С1 – донорский или рекомбинантный по инструкции^D

Таблица 3.

**Рекомендуемые схемы неотложной фармакотерапии 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
	Фуросемид	в/в 40-80 мг
	Станозолол	6-2мг/сутки с постепенным снижением
	Даназол	400-200мг/сутки с постепенным снижением
	Отеки в области головы и шеи, абдоминальный синдром	Икатибант (Фиразир)-детям до 18 лет противопоказан
Ингибитор С1 – донорский или рекомбинантный		Введение по инструкции
Нативная или свежемороженая плазма		в/в 250 мл (до 500 мл)
Фуросемид		в/в 40-80 мг
Эпинефрин 0,1% р-р		Ингаляционно: 3,0 мл (0,1% эпинефрина+ 6,0 мл изотонического р-ра натрия хлорида), при необходимости ингаляцию можно повторить
Эфедрин 5% р-р		Ингаляционно: по 3-5 мл (1 мл 5% эпинефрина+ 20 мл дистиллированной воды), при необходимости ингаляцию можно повторить
Подготовка к экстренному оперативному вмешательству	Ингибитор С1 донорский или рекомбинантный	Введение по инструкции
	Нативная или свежемороженая плазма	в/в 250 – 300 мл однократно

	плазма	
	ε -Аминокапроновая кислота	в/в 200 мл однократно
Подготовка к плановому оперативному вмешательству	ε -Аминокапроновая кислота	внутри 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	внутри по 1 г 4 раза в сутки в течение 2 сут до операции и 2 сут после ее проведения
	Андрогены (даназол, метилтестостерон)	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 донорский или рекомбинантный	Введение по инструкции
	Нативная или свежемороженая плазма	в/в 250 мл перед операцией
Перед проведением инвазивных методов обследования, экстракцией зубов	ε-Аминокапроновая кислота	внутри 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	внутри по 1 г 4 раза в сутки в течение 2 сут до манипуляции и 2 сут после ее проведения
	Ингибитор С1 донорский или рекомбинантный	Введение по инструкции
	Нативная или свежемороженая плазма	в/в 250 – 300 мл однократно
	Станозолол	2 -6 мг/сутки за 2-3 дня до и 2-3 дня после
	Даназол	200 -400мг/сутки 2-3 дня до и 2-3 дня после

Таблица 4

Рекомендуемые схемы фармакотерапии НАО в период ремиссии

(для взрослых и детей старше 12 лет)

Группа лекарственных средств	Препараты	Режим применения
Анаболический стероидный препарат- производное дигидротестостерона	Станозолол	начальная доза – 12 мг/сут, снижение до 2 мг/сут, каждый 2-й или 3-й день до поддерживающей терапии
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
Антифибринолитические препараты	ε-Аминокапроновая кислота	внутри 1-4 г 4 раза в сутки
	Транексамовая кислота	внутри по 1 – 1,5 г 2-3 раза в сут
Препараты крови	Ингибитор С1- донорский или рекомбинантный	Введение по инструкции

При подготовке женщин, страдающих НАО, к беременности и весь период беременности из медикаментозных средств возможно использование только С1-ингибитора, антифибринолитиков, нативной или свежезамороженной плазмы (рис.6) Назначение Даназола противопоказано в течение всего периода беременности и родов. Показано наблюдение пациенток аллергологом-иммунологом весь период беременности, перед родами аллерголог – иммунолог должен дать рекомендации по сопровождению родов.

При установленном диагнозе НАО не рекомендуется:

- Использовать высокие дозы системных ГКС, 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.
- Запрещено использование препаратов, содержащих эстрогены и иАПФ.
- Продолжать медикаментозную терапию вместо своевременной интубации или трахеостомии (редко коникотомии) при выраженном отеке гортани.

ДАЛЬНЕЙШЕЕ ВЕДЕНИЕ

- В случае возникновения периферических отеков, не оказывающих серьезное влияние на повседневную активность и трудоспособность больных, требуется только динамическое наблюдение, соблюдение общих рекомендаций врача. При возникновении частых периферических отеков – решение вопроса о назначении плановой терапии..
- 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 и рекомендациями по оказанию неотложной помощи при обострении.

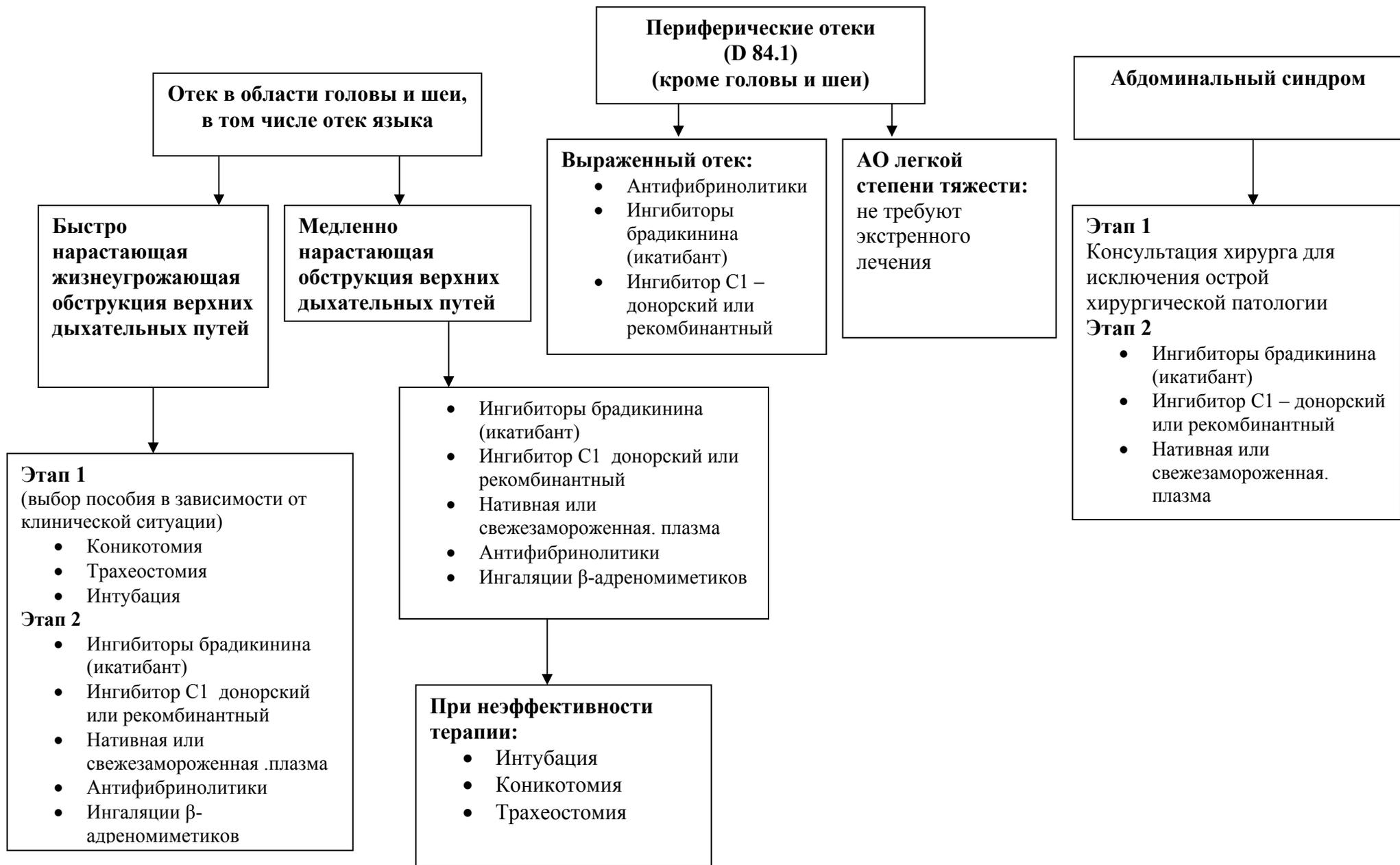


Рис. 5. Алгоритм оказания экстренной помощи при развитии ангиоотёка в зависимости от локализации при НАО.

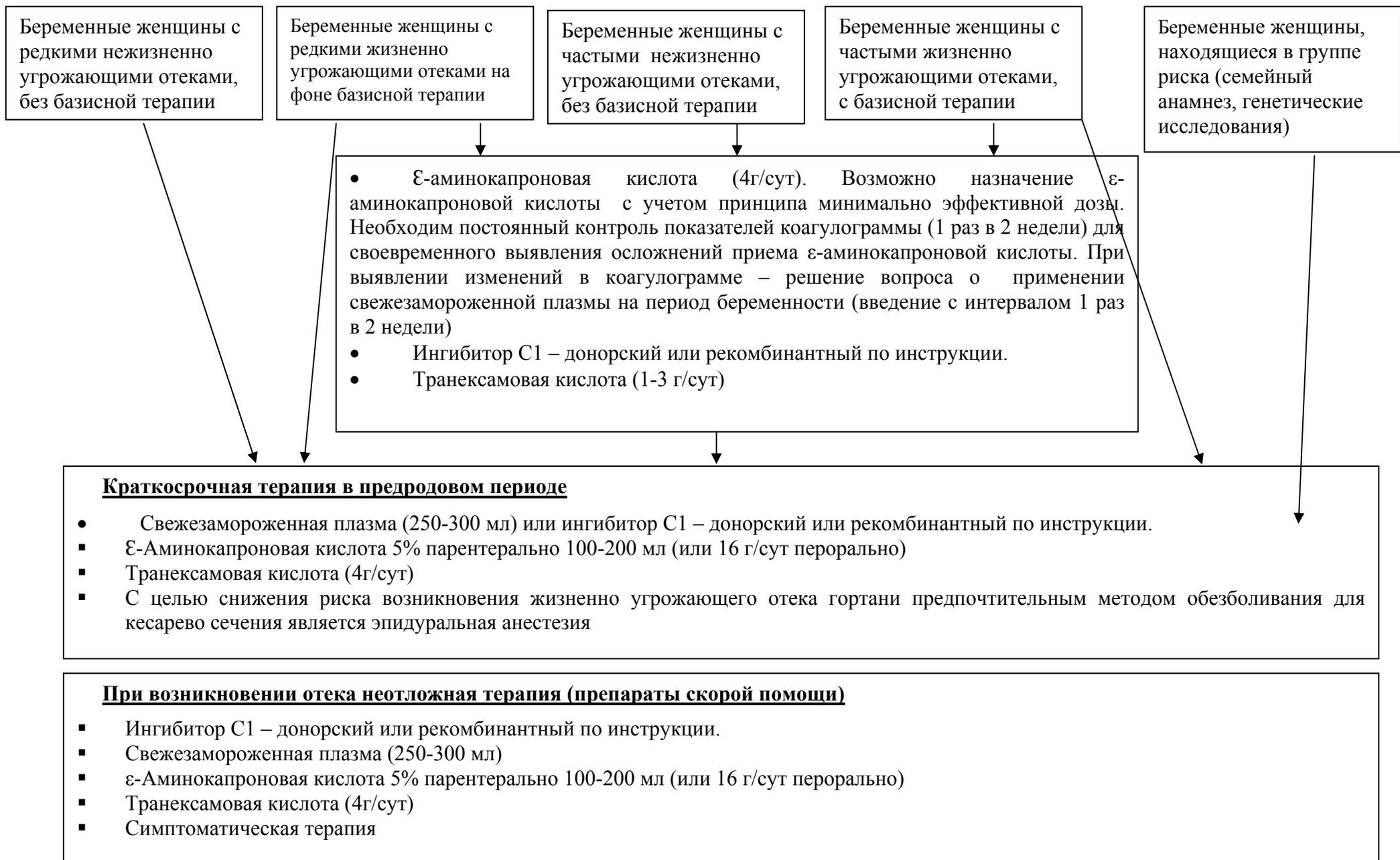


Рис. 6. Тактика ведения пациенток с НАО при беременности.

ПРОГНОЗ

- **Отёк гортани при не оказании своевременной и адекватной терапии фатален**
- Прогноз благоприятный при адекватной пожизненной терапии.
- Высокая (до 30%) вероятность рождения ребенка с НАО