

**Общероссийская общественная организация
«Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации»**

АНГИОТЕК (АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК)

**клинические рекомендации
для врачей общей практики (семейных врачей)**

**Приняты на IV Конгрессе врачей
первичного звена здравоохранения
Юга России, IX Конференции
врачей общей практики
(семейных врачей) Юга России
7 ноября 2014 г., г. Ростов-на-Дону**

Москва – Казань - Ростов-на-Дону

2014

Рабочая группа по подготовке рекомендаций:

Председатель: д.м.н., академик РАН, профессор Игорь Николаевич Денисов, заведующий кафедрой семейной ИПО ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Президент Ассоциации врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации, главный внештатный специалист Минздрава России по общей врачебной практике (семейный врач).

Члены рабочей группы:

Камашева Гульнара Рашидовна — доцент кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», к.м.н.;

Сигитова Ольга Николаевна — зав. кафедрой общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», профессор, д.м.н., главный нефролог Минздрава Республики Татарстан, заслуженный врач РФ и РТ;

Надеева Розалия Акимовна — ассистент кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», к.м.н.;

Архипов Евгений Викторович — ассистент кафедры общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, к.м.н.

Экспертный совет:

Д.м.н., проф. Абдуллаев А.А. (Махачкала); к.м.н., проф. Агафонов Б.В. (Москва); Анискова И.В. (Мурманск); д.м.н., проф. Артемьева Е.Г.(Чебоксары); д.м.н., проф. Байда А.П. (Ставрополь); д.м.н., проф. Болотнова Т.В. (Тюмень); д.м.н., проф. Будневский А.В. (Воронеж); д.м.н., проф. Бурлачук В.Т. (Воронеж); д.м.н., проф. Григорович М.С. (Киров); к.м.н., Дробинина Н.Ю.(Новокузнецк); д.м.н., проф. Заика Г.Е. (Новокузнецк); к.м.н., Заугольникова Т.В. (Москва); д.м.н., проф. Золотарев Ю.В. (Москва); д.м.н., проф. Калев О.Ф.(Челябинск); д.м.н., проф. Карапетян Т.А. (Петрозаводск); д.м.н., проф. Колбасников С.В.(Тверь); д.м.н., проф. Купаев В.И. (Самара); д.м.н., д.м.н., проф. О.Ю.Кузнецова (Санкт-Петербург), проф. Лесняк О.М. (Екатеринбург); к.м.н., Маленкова В.Ю.(Чебоксары); д.м.н., проф. Нечаева Г.И. (Омск); д.м.н., проф. Попов В.В.(Архангельск); Реуцкий А.А.(Калининград); д.м.н., д.м.н., проф. Синеглазова А.В.(Челябинск); д.м.н., проф. Ховаева Я.Б. (Пермь); д.м.н., проф. Шавкута Г.В.(Ростов-на-Дону); д.м.н., проф. Шапорова Н.Л.(Санкт-Петербург); к.м.н., Шевцова Н.Н. (Москва).

АНГИОТЕК (синоним: ангионевротический отек)

Список сокращений

АО – ангиоотек

иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ГКС – глюкокортикостероиды

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

НАО – наследственный ангиоотек

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ПАО – приобретенный ангиоотек

ПМСП – первичная медико-социальная помощь

РКИ – рандомизированные клинические исследования

Ig E – иммуноглобулин E

Содержание

1. Методология
2. Определение
3. Коды по МКБ-10
4. Эпидемиология
5. Этиопатогенез.
6. Скрининг
7. Классификация
8. Клиническая картина
9. Диагностика
10. Дифференциальная диагностика
11. Лечение ангиотека
12. Показания к госпитализации
13. Профилактика
14. Прогноз
15. Список литературы

Методология

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств:

Поиск в электронных базах данных, научных публикациях.

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:

- R. J. Powell BSACI guideline, definition, classification and diagnosis of urticaria and angio-oedema / R. J. Powell, G. L. Du Toit, N. Siddique, S. C. Leech, T. A. Dixon et al. // *Clinical & Experimental Allergy* Volume 37, Issue 5, pages 631–650, May 2007 ;
- Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек», 2007;
- T. Zuberbier EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines on urticarial/ T. Zuberbier, R. Asero et al. // *Allergy* 2009; 64: 1427–1443
- 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;
- Hilary J Longhurst HAE international home therapy consensus document/ Hilary J Longhurst, 1 Henriette Farkas, 2 Timothy Craig, 3 Emel Aygören-Pürsün, 4 Claire Bethune et al. // *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010; 6(1): 22.
- Craig, Timothy WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema / Craig, Timothy; Pursun, Emel Aygoren; Bork, Konrad; Bowen, Tom; Boysen, Henrik et al. // *World Allergy Organization Journal.* 5(12):182-199, December 2012.

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

Таблица 1

Описание уровней достоверности

А	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
В	Умеренная достоверность	Основана на результатах, по меньшей мере, нескольких независимых рандомизированных контролируемых клинических испытаний
С	Ограниченная достоверность	Основана на результатах, по меньшей мере, одного клинического испытания, не

		удовлетворяющего критериям качества, например, без рандомизации
D	Неопределенная достоверность	Утверждение основано на мнении экспертов; клинические исследования отсутствуют

Определение

Ангиоотек (АО) – наследственное или приобретенное заболевание, для которого характерно появление отека глубоких слоев кожи, подкожно-жировой клетчатки, а также слизистых оболочек различных органов и систем (дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной и др.), исчезающего в большинстве случаев в период до 72 часов.

Код по МКБ-10

T78.3. Ангиоотек

D84.1. Дефект в системе комплемента.

Эпидемиология

Распространенность АО изучена недостаточно. Считают, что АО и крапивница хотя бы раз в жизни возникают у 15-25% населения. АО наблюдается примерно у половины пациентов с крапивницей.

АО развивается у 0,1-0,7% пациентов, получающих ингибиторы АПФ.

НАО встречается редко, составляет не более 2% от всех случаев ангиоотека и выявляется в общей популяции с частотой 1:10000-150000, не зависит от пола и расы.

Этиопатогенез

По возможному механизму развития выделяют *АО с преимущественным вовлечением системы комплемента*. Этот механизм описан при НАО и ПАО. Эти две формы заболевания малоизвестны среди специалистов, особенно первичного звена, что приводит к проблемам в диагностике и лечения, в т.ч. в экстренных случаях.

Патогенез НАО и ПАО основан на активации системы комплемента по классическому пути, контактной кининформирующей системы и фибринолиза.

У пациентов с НАО чаще (80-85%) выявляют его абсолютный (тип I) и реже (15-20%) - относительный дефицит C1-ингибитора (тип II). При I типе отмечают снижение (как правило, на 50% и более) концентрации и функциональной активности C1-ингибитора, при II типе – уменьшение активности (не менее чем в 2 раза) при нормальном или повышенном уровне C1-ингибитора. Наследование заболевания происходит по аутосомно-доминантному типу.

Механизм развития отеков при НАО обусловлен избыточной активностью комплемента и фактора Хагемана с образованием брадикинина и C2-кинина, повышающих сосудистую проницаемость. Этим объясняют

отсутствие у пациентов эффекта от приема антигистаминных препаратов и ГКС.

Приобретенный дефицит С1-ингибитора, это более редкая патология, чем НАО. ПАО может возникать из-за выраженной утилизации и потребления нормального С1-ингибитора (ПАО I типа) или синтеза аутоантител против С1-ингибитора, что нарушает его функцию (ПАО II типа). ПАО встречается при опухолях (лимфопролиферативных заболеваниях и др.), аутоиммунных и инфекционных болезнях.

III тип НАО первоначально был описан у женщин, а затем и у мужчин. Механизм его развития неясен. Уровень С1-ингибитора и его функция у пациентов соответствует норме. Возможно, что заболевание связано с усилением продукции брадикинина и замедлением его разрушения за счет снижения активности АПФ (кининазы) под влиянием эстрогенов.

Среди АО с другими механизмами развития выделяют:

- аллергическую форму, обусловленную чаще I типом реакций гиперчувствительности, в основе которого лежит механизм, опосредованный активацией тучной клетки с последующим высвобождением медиаторов, таких как гистамин, лейкотриены и простагландины. Данные медиаторы приводят к расширению сосудов сосочкового слоя кожи, повышению проницаемости сосудистой стенки, межклеточному отеку и миграции в очаг воспаления различных клеток (эозинофилы, базофилы, нейтрофилы, лимфоциты) с последующим отеком в глубоких слоях дермы и подкожно-жировой клетчатки и нередко образованием волдырей, которые сопровождаются кожным зудом.

Аллергический АО обусловлен предшествующей сенсibilизацией к определенному аллергену. Он возникает при повторных контактах с одним и тем же или с перекрестно-реагирующими аллергенами (лекарственные препараты, пищевые продукты, яд насекомых, латекс и др.).

- неаллергическую форму АО, которая может быть связана:

1) с увеличением образования гистамина в организме, а также со снижением скорости его инактивации:

- с поступлением большого количества гистамина с продуктами питания (рыба, шоколад, копчености, сыр, пиво, вино, помидоры, шпинат);

- за счет уменьшения активности диаминооксидазы при заболеваниях печени; прием алкоголя, лекарственных препаратов - ацетилцистеина, амброксола, клавулановой кислоты, амитриптилина, изониазида и др.;

- из-за увеличения образования гистамина в организме;

- с применением некоторых лекарственных препаратов:

а) препараты, обладающие прямым гистамин-высвобождающим действием: антибиотики (полимиксин В, ванкомицин, грамицидин), миорелаксанты и общие анестетики (тиопентал, тубокурарин и др.), наркотические анальгетики (морфин, омнопон, промедол и др.)

б) препараты, активизирующие систему комплемента с образованием анафилатоксинов: йод-содержащие рентгенконтрастные вещества;

2) с нарушением метаболизма арахидоновой кислоты (например, при приеме НПВП, употребление пищевых продуктов, содержащих салицилаты и татразин);

3) с избыточным выделением ацетилхолина (физическая и эмоциональная нагрузка, воздействие тепла, воды);

4) с накоплением брадикинина (АО, вызываемый ингибиторами АПФ) в связи с блокадой АПФ (кининазы II), который катализирует образование ангиотензина II и брадикинина. У пациентов развитие АО возможно при приеме ингибиторов АПФ, повышающих экспрессию рецепторов брадикинина.

Предрасполагающие факторы развития АО при приеме ингибиторов АПФ – возникновение по данным анамнеза АО любого происхождения и дефицит C1 – ингибитора.

5) АО, связанный с действием инфекционных агентов (вирусы (особенно гепатита А, В, С, Эпштейна-Барр и др.), бактерии (стрептококки, *Helicobacter pylori*, кишечная палочка, нейсерии, микоплазмы и др.), грибковые, паразитарные инфекции). Возможно они вызывают развитие IgE-опосредованных и иммунокомплексных реакций, высвобождение медиаторов и активацию системы комплемента неиммунным путем.

6) АО может быть связан с воздействием физических стимулов, таких как вибрация, давление или физическая нагрузка. Описана семейная гистамин-зависимая форма вибрационного АО.

У 40–59% пациентов с хронической крапивницей/ангиоотечком в крови выявляются аутоантитела (IgG1, IgG3, IgG4) к α -цепи высокоаффинного рецептора Fc ϵ RI. Их взаимодействие приводит к дегрануляции тучных клеток и базофилов. Этому способствует активация системы комплемента с высвобождением анафилатоксина C5a.

Идиопатический приобретенный АО

Диагноз идиопатического АО выставляется, если причина АО не обнаружена. Для этой формы характерно отсутствие семейного анамнеза заболевания. В недавних крупных исследованиях на идиопатический АО приходилось до 40% всех случаев изолированного АО.

Скрининг

Проводят обследование родителей, братьев, сестер, детей пациентов с НАО для определения C2- и C4-компонентов комплемента и уровня C1-ингибитора. Исследуют как уровень C1-ингибитора, так и его функциональную активность для выявления соответствующей группы пациентов (**D**).

Проводят генетические консультации членов семьи пациентов (**B**).

Классификация

I. По клинической характеристике:

- по течению:
 - острый (до 6 недель);
 - хронический (более 6 недель).
- по сочетанию с крапивницей:

- изолированный;
- сочетанный.

II. По возможному механизму развития:

1. с преимущественным вовлечением системы комплемента:

- наследственный;
- приобретенный.

2. с участием других механизмов

3. идиопатический.

II.1.1. Наследственный ангиоотек (НАО):

I тип – абсолютный дефицит C1-ингибитора (изолированный ангиоотек);

II тип- относительный дефицит C1 – ингибитора (изолированный ангиоотек);

III тип – без дефицита C1-ингибитора (изолированный ангиоотек).

II.1.2. Приобретенный ангиоотек (ПАО):

Приобретенный дефицит C1-ингибитора (при лимфопролиферативных, аутоиммунных, инфекционных заболеваниях):

I тип – абсолютный (изолированный ангиоотек);

II тип – относительный с образованием аутоантител к C1-ингибитору (изолированный ангиоотек).

II.2.1. Вызываемый ингибиторами АПФ (изолированный ангиоотек).

II.2.2. Обусловленный гиперчувствительностью к лекарственным препаратам, пищевым продуктам, укусам и ужалениям насекомыми (в большинстве случаев сочетается с крапивницей).

II.2.3. Возникающий на фоне очаговой инфекции (может быть сочетанным).

II.2.4. Ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями (может быть сочетанным).

II.3. Идиопатический (может быть сочетанным).

Клиническая картина

Заболевание можно заподозрить у пациентов с отеком кожи, подкожно-жировой клетчатки, а также слизистых оболочек различных органов и систем (дыхательной, пищеварительной, мочевыделительной и др.), в большинстве случаев исчезающим в течение 72 часов. АО может сочетаться с крапивницей или возникать без нее.

Для заболеваний, связанных с дефицитом C1-ингибитора (НАО, ПАО), характерны остро развивающиеся отеки кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек.

Клиническая картина НАО характеризуется:

- плотными безболезненными незудящими отеками, которые могут локализоваться практически на любых участках тела: верхних и нижних конечностях (руки, стопы, бедра и др.), лице (веки, губы), полости рта (язык, мягкое небо), туловище, гениталиях, а также подслизистом слое верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта:

- при поражении верхних дыхательных путей отек обычно располагается выше гортани, захватывая губы, язык и глотку. Отеки гортани, проявляющиеся осиплостью голоса, афонией, стридорозным дыханием, хотя бы один раз в жизни отмечаются у 50% больных. В тяжелых случаях они приводят к асфиксии и смерти;

- рецидивирующий кишечный отек может вызывать абдоминальную боль, анорексию, диарею и рвоту, а при эндоскопии обнаруживают сегментарный подслизистый отек без признаков воспаления. Клиническая картина часто напоминает "острый живот" или кишечную непроходимость;

- редкими проявлениями НАО являются плевральный выпот, динамическое нарушение мозгового кровообращения с гемипарезом (при локальном отеке головного мозга), дизурия и задержка мочи (при отеке мочевого пузыря и уретры), отеки мышц (спины, шеи, плеча, предплечья и др.) и суставов (плечевых, бедренных).

• отеки возникают спонтанно или провоцируются травмой, менструацией, инфекцией, эмоциональным стрессом, приемом лекарственных препаратов, хирургическими или стоматологическими вмешательствами. Причем 50% случаев НАО провоцируются травмой и хирургическими вмешательствами, а 30–40% – стрессом;

• отеки часто локализуются на одном и том же месте;

• характерна медленная динамика симптомов: отеки достаточно медленно нарастают в течение 12–36 ч и разрешаются в течение 2–5 дней, а абдоминальные симптомы исчезают в течение 12–24 ч;

• пациенты указывают на неэффективность глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов;

• периодичность возникновения отеков может варьировать: они могут наблюдаться как каждую неделю, так и несколько раз в год.

Обычно НАО дебютирует в первые 20 лет жизни, чаще в пубертатный период.

Клиническая картина ПАО идентична таковой НАО. Отличительными особенностями ПАО являются:

1. Начало в старшем возрасте (40-50 лет).

2. Отсутствие семейного анамнеза по АО.

3. Ответ на введение концентрата С1-ингибитора при острых атаках хуже, чем при НАО.

4. Хороший ответ на антифибринолитическую терапию.

5. Наличие клинических проявлений сопутствующего неопластического и аутоиммунного заболевания, которые могут появляться спустя годы после начала ПАО.

Крапивница, сопровождающаяся зудом, для НАО и ПАО не характерна, однако у некоторых пациентов в продромальном периоде отека можно наблюдать кольцевидную эритему.

Наличие сопутствующей крапивницы, зуда и проявлений других atopических заболеваний характерны для аллергического АО. Эта форма АО

развивается быстро и хорошо купируется на фоне применения эпинефрина (адреналина), ГКС и антигистаминных препаратов. Без лечения такой АО может сохраняться в течение нескольких часов и дней (но обычно не более 2-3 дней).

Изолированные отеки, вызванные иАПФ, могут развиваться как в первую неделю приема, так и через несколько месяцев регулярного приема препаратов. Они часто возникают в области губ, языка, шеи, глотки, гортани. Может развиваться отек кишки, сопровождающийся болью в животе, без внешних проявлений со стороны кожи и видимых слизистых оболочек.

Диагностика

Анамнез

При сборе анамнеза необходимо:

1. изучить семейный анамнез отеков различной локализации, в том числе случаи гибели родственников от отека гортани и частых госпитализаций с клинической картиной «острого живота» без подтверждения диагноза;

2. выявить триггеры заболевания (связь АО с травмой, менструацией, приемом пищевых продуктов, лекарственных препаратов, хирургическими, стоматологическими вмешательствами, физическим, эмоциональным напряжением, ОРЗ и т.д.),

У женщин необходимо выяснить связь АО с беременностью и приемом оральных эстрогенсодержащих контрацептивов. Важно уточнить семейный анамнез (развитие отеков только у женщин-родственников).

Обратить внимание на прием иАПФ (С) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (С), которые могут быть причиной ангиоотеков

3. обратить внимание на наличие лихорадки, потери веса, миалгии, артралгии у пациентов с приобретенным дефицитом С1-ингибитора. В этих случаях необходимо провести диагностический поиск аутоиммунных и онкологических заболеваний (С).

4. уточнить наличие рецидивирующих абдоминальных болей, которые часто встречаются при НАО и ПАО и связаны с отеком стенки кишки;

5. уточнить характер отека (цвет, появление зуда или жжения, плотность, время развития, сроки обратного развития).

Физикальное обследование

Во всех случаях АО необходимо внимательно осмотреть пациентов. Оценить дермографизм, измерить температуру тела, артериальное давление, ЧСС, провести аускультацию легких, пальпацию живота. Необходимо также внимательно осмотреть пациента для выявления лимфаденопатии, спленомегалии, артропатии и другой патологии, возможно, ставшей причиной АО. Осмотреть ротоглотку, оценить звучность голоса, возможность глотания, чтобы исключить угрожающий жизни отек ротоглоточной области. Обязательно охарактеризовать локализацию, размеры, плотность, цвет, температуру отека и окружающих тканей.

Признаки, характерные для НАО или связанных с приобретенным дефицитом С1-ингибитора:

- доступный осмотру отек бледный и незудящий, при надавливании не оставляет ямки;
- при оперативном вмешательстве в случае «острого живота» у пациента выявляют отек участка кишки и асцитический выпот;
- при отеке мочевыделительного тракта возникает задержка мочи;
- отмечают сильные головные боли при отеке мозговых оболочек;
- возможен отек гортани (С);
- отсутствие крапивницы.

Признаки других видов АО:

- в 50% случаев АО сопровождается крапивницей (D);
- отек горячий, гиперемированный;
- отек может быть болезненным или вызывать парестезию, если отечные ткани сдавливают чувствительные нервы;
- резкое снижение артериального давления, крапивница, бронхоспазм, болезненность при пальпации живота, кровянистые выделения из влагалища – признаки анафилактической реакции.

Лабораторные исследования

Эпизод острой крапивницы в сочетании с АО, как правило, не требует лабораторной диагностики. Необходимость в поиске причины возникает при хроническом или тяжелом течении.

При подозрении на аллергический характер АО рекомендовано проведение специфического аллергологического обследования, включающего проведение кожного тестирования с аллергенами или определение общего и специфических IgE.

АО, связанный с физическими факторами, легко диагностируется с помощью соответствующих провокационных тестов.

При лабораторной диагностике наследственного АО определяют концентрацию и функциональную активность С1-ингибитора и компонентов системы комплемента (С1, С2, С4). Их изменения при разных видах НАО и ПАО представлены в табл.2.

Таблица 2

Изменение компонентов системы комплемента при наследственном и приобретенном ангиоотеке

Дефицит С1-ингибитора	Уровень			С1-ингибитор функция/концентрация
	С1q	С4	С2	
Наследственный				
Тип I (абсолютный)	Норма	Низкий	Низкий	Низкая/низкая
Тип II (относительный)	Норма	Низкий	Низкий	Низкая/норма или повышена

Приобретенный					
Тип (избыточное потребление)	I	Низкий	Низкий	Низкий	Низкая/низкая
Тип (образование аутоантител)	II	Низкий	Низкий	Низкий	Низкая/вариабельная

Объем дополнительного исследования при АО представлен в таблице 3.

Таблица 3

Дополнительные исследования при ангиоотеке

Исследование	Комментарий
Клинический анализ крови	Патологический при лимфоме или лейкозе. Эозинофилия при паразитарной инвазии. Признаки неспецифического воспаления: увеличение СОЭ, сдвиг лейкоцитарной формулы влево.
Исследование сывороточных белков	Парапротеины при приобретенном АО, обусловленные макроглобулинемией Вальденстрема, или при синдроме Шнитцлера.
Уровень криоглобулина	Повышен при некоторых формах приобретенного АО
Уровень тиреотропного гормона	Повышен при гипотиреозе
Специфические IgE-антитела к пищевым аллергенам или положительные кожные тесты	При аллергической крапивнице и АО
Кожная биопсия	Уртикарный васкулит
Биопсия лимфатических узлов	Лимфома при ПАО
УЗИ брюшной полости	Отек слизистой оболочки кишечной стенки, а также свободная жидкость в брюшной полости (при локализации НАО в пищеварительной системе)
Рентгенографическое исследование грудной клетки в двух проекциях	При плевральном выпоте (возможен при НАО)

Врач ПМСП должен:

- поставить обратившемуся пациенту диагноз,
- определить степень тяжести заболевания,
- провести дифференциальную диагностику,
- дать общие рекомендации по оптимальному режиму, коррекции питания,

- начать терапию для снятия обострения в соответствии с протоколом ведения больных,
- при неэффективности назначенной терапии или при тяжелом течении процесса дать направление на консультативный прием к специалисту или стационарное обследование и лечение.

Показания для консультации специалистов:

- аллерголог-иммунолог: для проведения дифференциальной диагностики разных видов АО, определения возможностей обследования и тактики лечения больных с АО;
- ревматолог: при подозрении на аутоиммунное заболевание;
- онколог: при подозрении на онкологический процесс;
- паразитолог: при подозрении на паразитарную инфекцию;
- гастроэнтеролог: для диагностики гастроэнтерологической патологии;
- кардиолог: при необходимости изменения гипотензивной терапии при АО, вызванном иАПФ;
- отоларинголог: при АО гортани;
- хирург: при наличии абдоминального синдрома;
- эндокринолог: при подозрении на патологию эндокринной системы.

Особенности диагностики различных видов ангиоотека

*Клинические критерии диагноза НАО,
вызванного дефицитом С1-ингибитора*

- Большие критерии:
 - разрешающиеся самопроизвольно или под влиянием лечения невоспалительные подкожные отеки без крапивницы, часто рецидивирующие и продолжающиеся более 12 ч;
 - разрешающаяся самопроизвольно или под влиянием лечения боль в животе без органической природы, рецидивирующая и часто продолжающаяся более 6 часов;
 - рецидивирующие отеки гортани.
- Малые критерии:
 - наличие у кровных родственников рецидивирующих ангиоотеков, абдоминальной боли или отеков гортани.

*Лабораторные критерии диагноза НАО,
вызванного дефицитом С1-ингибитора*

- снижение уровня С1-ингибитора менее 50% от нормального при двукратном определении с интервалом в 1-3 мес. (в возрасте старше 1 года);
- снижение функциональной активности С1-ингибитора менее 50% от нормальной при двукратном определении с интервалом в 1-3 мес. (в возрасте старше 1 года);
- мутации гена С1-ингибитора, нарушающая синтез и (или) активность последнего;

Диагноз может быть поставлен на основании 1 большого клинического и 1 лабораторного критерия.

Ангиоотеки, вызванные ингибиторами АПФ

Обычно эти отеки локализуются на шее, в гортани, глотке, на языке и могут угрожать жизни пациента (20%). АО считают класс-специфичным побочным эффектом иАПФ. АО может возникать на различных сроках лечения этими препаратами, в этих случаях препарат должен быть отменен. Если АО продолжают рецидивировать даже после отмены иАПФ, необходимо пересмотреть диагноз и исключить другие формы изолированного АО. Уровни C1-ингибитора, C4 и C1q компонентов в пределах нормы (С).

Ангиоотеки, обусловленные гиперчувствительностью к лекарственным средствам

Возникают изолированно или сочетано с крапивницей вскоре после использования НПВС, антибиотиков, рентгеноконтрастных препаратов. При этом выявляют нормальный уровень C1-, C2-, C4- компонентов комплемента, а также Cq1 – ингибитора.

Ангиоотеки, связанные с пищевой непереносимостью

Отмечают реакцию на продукты или пищевые добавки в виде АО и/или крапивницы. Выявляют нормальный уровень C1-, C2-, C4- компонентов комплемента (D), а также Cq1 – ингибитора, повышенный уровень специфических IgE, положительные результаты кожных проб с пищевыми аллергенами.

Дифференциальная диагностика наследственного и аллергического ангиоотеков представлена в таблице 4.

Таблица 4

Дифференциальная диагностика наследственного и аллергического ангиоотеков

Признаки	НАО	Аллергический ангиоотек
Начало заболевания	С детских лет	В раннем возрасте
наследственность	Наличие НАО у родственников	Аллергические заболевания в семье
Провоцирующие факторы	Микротравмы, давление, стресс, инфекции, лекарства	Контакт с аллергеном
Динамика развития	Постепенное начало (12-36 ч) и регрессия (в течение 2-5 дней)	Быстрое появление и исчезновение
Локализация	Чаще на одном и том же месте (конечности, лицо, туловище, гениталии,	На разных местах

	гортань и т.д.)	
Сочетание с крапивницей	Не характерно	Характерно (в 80-85%) случаев
Отек гортани	Более характерен (в 50% случаев)	Менее характерен
Абдоминальные симптомы	Характерны (в 70-80% случаев)	Не характерны
Отягощенный аллергологический анамнез	Не характерен	Характерен
Лечение антигистаминными препаратами и ГКС	Малоэффективно	Эффективно
Уровни общего и специфического Ig E	Нормальны	Повышены
Концентрация C1-ингибитора, C2 и C4	Чаще снижены	Нормальные
Эозинофилия крови	Нет	Есть

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику при АО проводят со следующими заболеваниями и состояниями:

- болезнью Крона с поражением губ, рта (характерны гранулематозное поражение губ, сопровождающееся лимфостазом; пациенты отмечают изменение слизистой рта по типу «булыжной мостовой»);
- дерматомиозитом (постоянный гелиотропный отек век);
- фациальным лимфостазом (ассоциируется с розацеа, редко с синдромом Мелькерссона-Розенталя);
- дискоидной волчанкой (постоянные красные отечные очаги на выступающих частях лица, часто рубцующиеся);
- синдромом Ашера (рецидивирующие отеки век, приводящие к атрофии кожи верхних век);
- синдромом Мелькерссона-Розенталя (гранулематозный отек губ, часто сочетающийся со складчатым языком и параличом Белла)
- синдромом верхней полой вены (постоянный отек шеи, лица, сочетающийся с венозным застоем)
- гипотиреозом (характерные признаки – слабость, сонливость, утомляемость, непереносимость холода, уменьшение потоотделения, сухость кожи, снижение тембра голоса. Возможно развитие периорбитального отека, макроглоссии, отеков рук. Отмечают нормальный уровень C1-, C2-, C4- компонентов комплемента, Cq1 – ингибитора, повышение уровня тиреотропного гормона,

снижение свободного Т4 при первичном гипотиреозе, нормальный уровень свободного Т4 при субклинической форме).

- анасаркой (генерализованный отек может быть признаком гипопропротеинемии (например, при нефротическом синдроме). Отеки тканей постоянные, присутствуют другие признаки соматической патологии. Уровень сывороточного альбумина низкий при нефротическом синдроме, болезнях печени, белково-дефицитной энтеропатии. В отличие от АО, развитие относительно медленное, отеки симметричные, нехарактерно поражение губ, гортани, кишечника; отсутствуют признаки анафилаксии.).

Следует помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток, если отек сохраняется более длительное время, то диагноз АО исключается.

Дифференциальная лабораторная диагностика отеков при различных заболеваниях представлена в таблицах 5 и 6.

Таблица 5

Дифференциальная лабораторная диагностика отеков
при различных заболеваниях

Заболевание	Уровень С1-ингибитора	Активность С1-ингибитора	Уровень С2	Уровень С4	Уровень Сq1
Наследственный АО, тип I	Низкий	Низкая	Низкий	Низкий	Нормальный
Наследственный АО, тип II	Нормальный	Низкая	Низкий	Низкий	Нормальный
Наследственный АО, тип III	Нормальный	Нормальная	Нормальный	Нормальный	Нормальный
Приобретенный АО	Низкий	Низкая	Низкий	Низкий	Низкий
АО от ингибиторов АПФ	Нормальный	Нормальная	Нормальный	Нормальный	Нормальный
Пищевая аллергия	Нормальный	Нормальная	Нормальный	Нормальный	Нормальный
Идиопатический АО	Нормальный	Нормальная	Нормальный	Нормальный	Нормальный
Уртикарный васкулит	Нормальный	Нормальная	Пониженный или нормальный	Пониженный или нормальный	Пониженный или нормальный
Синдром Мелькерссона-Розенталя	Нормальный	Нормальная	Нормальный	Нормальный	Нормальный
Микседема	Нормальный	Нормальная	Нормальный	Нормальный	Нормальный

Таблица 6

**Дифференциальная лабораторная диагностика отека
при различных заболеваниях (продолжение)**

Заболевание	Уровень тиреотропного гормона	Электрофорез белков	СОЭ	Биопсия	Уровень IgE
Наследственный АО, тип I	Нормальный	–	–	–	–
Наследственный АО, тип II	Нормальный	–	–	–	–
Наследственный АО, тип III	Нормальный	–	–	–	–
Приобретенный АО	Нормальный	±	–	–	–
АО от ингибиторов АПФ	Нормальный	–	–	–	–
Пищевая аллергия	Нормальный	–	–	–	Повышенный или нормальный
Идиопатический АО	Нормальный	–	–	–	–
Уртикарный васкулит	Нормальный	–	–	Лейкоцитоклазия	–
Синдром Мелькерссона-Розенталя	Нормальный	–	–	Гранулема	–
Микседема	Повышенный	–	–	–	–

Лечение ангиоотека

Лечение наследственного ангиоотека

Оптимальное лечение НАО включает:

1. купирование проявлений острого отека (обострения);
2. краткосрочную профилактику для предотвращения обострений;
3. долгосрочную профилактику для уменьшения частоты и тяжести рецидивов.

Немедикаментозное лечение:

- Сохранение проходимости дыхательных путей и профилактика гиповолемических нарушений во время острого АО.
- Проведение экстренной интубации или трахеостомии при необходимости.
- Гемодинамический контроль, профилактика перегрузок жидкостью у пациентов с серьезными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Обучение пациента поведению при обострении АО

- В случае незначительного обострения необходимо внимательно наблюдать за собой, соблюдать рекомендации врача.
- При отеке языка, верхних дыхательных путей, затруднении дыхания – обратиться в ближайшее лечебное учреждение.
- Пациенты должны при себе иметь «паспорт больного», медицинский браслет с информацией о заболевании.

Медикаментозное лечение

Необходимо подобрать лекарственную терапию для купирования острого АО и длительного контроля рецидивирующих АО.

Лечение наследственного АО в период обострения

- Экстренные мероприятия (оротрахеальная интубация, крикотиомия или трахеостомия) для сохранения проходимости дыхательных путей при отеке гортани (**D**).

- Концентраты С1-ингибитора: внутривенное введение С1-ингибитора (в России зарегистрирован Verinert, CSL Behring) – в дозе 20 ЕД/кг в/в для лечения острого АО у подростков и взрослых с НАО. Атака заболевания обычно купируется в течение 30-60 мин после в/в введения препарата, а эффект сохраняется 2-4 дня (**A**).

- Ингибиторы калликреина (экаллантин) (**A**) – не зарегистрированы в России.

- Антагонист В2-рецепторов брадикинина (икатибанта ацетат): в России зарегистрирован под торговым названием Фиразир (Jerini AG, Германия). Рекомендуемая доза однократного введения препарата Фиразир составляет 30 мг, п/к, наиболее часто препарат вводится в область передней брюшной стенки. В случае недостаточной эффективности или рецидива НАО, икатибант вводят повторно в дозе 30 мг 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) (**A**).

- Свежая или свежемороженая плазма (**D**).

СЗП используется, если концентрата С1-ингибитора нет в наличии по 250-300 мл. В настоящее время СЗП назначается в основном для краткосрочной профилактики атак НАО перед стоматологическими и хирургическими манипуляциями.

- Антифибринолитики (ε-аминокапроновая и транексамовая кислоты), которые уменьшают синтез плазмина, активирующего образование С2-кинаина и брадикинина. Применяются как для лечения острых приступов НАО, так и для профилактики.

Транексамовая кислота в дозе 25 мг/кг массы тела внутрь или в/в медленно каждые 3-4 ч или 5% раствор аминокaproновой кислоты внутривенно

капельно по 100-200 мл, затем по 100 мл капельно каждые 4 ч или по 7-10 г/сут внутрь до полного купирования обострения.

- Аттенуированные андрогены: даназол по 800 мг/с или станазолол по 12 мг/с. Препараты применяются как терапия второй линии при острых атаках АО, а также для профилактики. Адекватный физиологический уровень С1-ингибитора определяют по нормализации С4. Клиническая оценка эффективности: отсутствие приступов. Лабораторный показатель – повышение концентрации С4 до нормальной или близкой к ней. Концентрация С1-ингибитора не достигает нормальной, но прекращение приступов отмечают, когда уровень С1-ингибитора достигает 30% нормального значения. Андрогены противопоказаны детям, беременным, кормящим и пациентам с раком предстательной железы.

- Эпинефрин/адреналин, ГКС и антигистаминные препараты в большинстве случаев у пациентов с НАО, ПАО и АО, связанным с приемом иАПФ неэффективны и рекомендуются в качестве терапии второго выбора.

- Пациентам с НАО III типа не помогают инфузии С1-ингибитора и антифибринолитических препаратов. Главная цель лечения данной категории пациентов – поддержание проходимости дыхательных путей, объем циркулирующей крови (симптоматическая терапия) и отменить прием эстрогенов (комбинированных гормональных препаратов).

Долгосрочная профилактика НАО

Цель – уменьшить частоту и тяжесть атак до 2 и менее невыраженных эпизодов в год.

Показания:

1. Более 1 тяжелого приступа НАО в месяц.
2. Более 1 тяжелого отека в области лица и шеи в месяц.
3. Более 1 абдоминального приступа в год.
4. Отеки гортани.
5. Частые периферические отеки.
6. Отеки в области наружных половых органов.
7. Частота атак заболевания 2 раза в месяц и более или при наличии рецидивирующего АО гортани.
8. Выраженное снижение качества жизни.

- Аттенуированные андрогены считаются более эффективными для долгосрочной профилактики, чем антифибринолитики, кроме случаев, когда есть противопоказания к ним: детский возраст, беременность, рак молочной железы и простаты, нефротический синдром, выраженное нарушение функции печени.

Начальная доза станазолола составляет 12 мг/с, а по достижении эффекта дозу снижают до минимально эффективной (2 мг/с) каждый 2-й или 3-й день. Начальная доза даназола составляет 800 мг/с, затем (по мере получения ответа) дозу снижают до 200 мг/с и менее (уменьшая по 100 мг каждый месяц) до

приема минимальной дозы через день. Минимальная доза даназола обычно составляет 50 мг/с 5 дней в неделю, при рецидивах НАО – дозу повышают.

Станазолол более эффективен, чем даназол и имеет меньшее вирилизующее действие. В связи с возможными побочными эффектами при лечении андрогенами каждые 6 мес необходим контроль общего анализа крови, мочи, измерение уровня ферментов печени и липидный профиль, проведение УЗИ печени (1 раз в год при приеме даназола 200 мг/с и менее, 1 раз в 6 мес при дозе 300-600 мг/с. (С).

- Вместо даназола или станазолола возможно применение метилтестостерона по 0,01 г/с; при достижении клинической ремиссии дозу уменьшают до 0,005-0,0075 г/с.

- Антифибринолитические препараты показаны пациентам с НАО при противопоказаниях к применению андрогенов рекомендован прием ϵ -аминокапроновой кислоты по 4-12 г/сут внутрь в 3-4 приема или транексамовой кислоты по 1-3 г/с в 2-3 приема под контролем исследования свертывающей системы крови каждые 10-14 дней.

- Концентраты С1-ингибитора. В 2008 г. FDA одобрило использование Cinryze (в России не зарегистрирован) для долгосрочной профилактики НАО. Терапия препаратом Verinert одобрена FDA только для купирования острых атак, хотя некоторые российские специалисты допускают возможность долгосрочной терапии в/в струйно в дозе 500-1000 ЕД 1-2 раза в неделю.

Краткосрочная профилактика НАО

Краткосрочная профилактика показана перед проведением стоматологических процедур или хирургических вмешательств в орофарингеальной области интубации трахеи, бронхоскопии, эндоскопии (D). Препаратами выбора служат концентрат С1-ингибитора, СЗП и аттенуированные андрогены.

- При срочных операциях непосредственно перед оперативным вмешательством показано внутривенное капельное введение свежзамороженной плазмы в количестве 250-300 мл или концентрата С1-ингибитора 500-1500 ЕД, или 5% раствора ϵ -аминокапроновой кислоты по 200-300 мл (транексамовая кислота 25/мг/сут в/в капельно). В течение двух дней после операции назначают андрогены (даназол в дозе 10 мг/кг/сут, максимально 600 мг/сут или станозолол 1 мг/кг/сут, максимально 6 мг/сут) или антифибринолитические средства.

- При плановых операциях:

- аттенуированные андрогены (при отсутствии концентрата С1-ингибитора): станазолол или даназол за 5 сут до процедуры и в течение 2-5 дней после него. Доза даназола составляет 400-600 мг/сут, станозолола – 4-6 мг/сут;

- антифибринолитики (используются редко): транексамовая кислота 1 – 3 г/сут в 3-4 приема или ϵ -аминокапроновая кислота 8-12 г/сут в 3-4 приема перорально в течение 5 дней до процедуры и 2 дня после нее;

- концентрат С1-ингибитора 500-1500 ЕД за 1-6 ч до события или свежезамороженную плазму 250-300 мл за 1 час до операции.

При подготовке женщин, страдающих НАО, к *беременности и весь период беременности* из медикаментозных средств возможно использование только концентрата С1-ингибитора, антифибринолитических лекарственных средств, нативной или свежезамороженной плазмы. Назначение андрогенов противопоказано в течение всего периода беременности и родов.

Лечение приобретенного ангиотека, связанного с дефицитом С1-ингибитора

Лечение основного заболевания (лимфопролиферативного), связанного с ПАО, обычно приводит к коррекции измененного уровня компонентов комплемента.

Лечение острых атак включает применение концентрата С1-ингибитора, а при его недоступности - свежезамороженной плазмы. Так как при ПАО наблюдается выраженный катаболизм С1-ингибитора, для терапии могут потребоваться более высокие дозы. Андрогены могут быть эффективны при ПАО I типа, но практически бесполезны при II типе. Антифибринолитики высокоэффективны в долгосрочной профилактике у многих пациентов с ПАО. Иммуносупрессивная терапия, направленная на уменьшение продукции аутоантител, имеет значение у больных ПАО II типа и часто дополняется использованием плазмафереза и циклофосамида. Адреналин, ГКС и антигистаминные препараты обычно неэффективны.

Лечение АО без патологии С1-ингибитора в период обострения и ремиссии

Основной задачей врача при ведении больных с ангиотеком без патологии С1-ингибитора является выявление фактора или факторов, провоцирующих заболевание, и их устранение (**D**), что, к сожалению, не всегда возможно, так как у большинства пациентов причинный фактор остается неизвестным. Медикаментозная терапия АО без патологии С1-ингибитора аналогична терапии острой и хронической крапивницы в сочетании с ангиотеком.

Немедикаментозное лечение

- ***Гипоаллергенная диета (D).***

Выявленные пищевые аллергены должны быть исключены. В случае IgE-опосредованных реакций исключение причинно-значимых аллергенов приводит к разрешению симптомов крапивницы в течение 24-48 ч, тогда как для улучшения состояния при псевдоаллергических реакциях у больных с крапивницей/ангиотеком требуются две-три недели, спонтанная ремиссия у 50% пациентов наступает в течение 3-6 мес. Отмена строгой элиминационной диеты осуществляется при ее неэффективности в течение 1 мес.

• *Исключение из применения подозреваемых лекарственных препаратов (D):*

- исключение из применения причинно-значимых лекарственных препаратов;

- отказ от приема ацетилсалициловой кислоты и НПВС (постоянный у больных с доказанной непереносимостью НПВС, у остальных больных с крапивницей/ангиоотеком – в период обострения заболевания);

- замена принимаемых препаратов (особенно со свойствами гистаминолибераторов) лекарственными средствами других классов;

- больным с ангиоотеком, получающим ингибиторы АПФ должны быть подобраны препараты другого типа фармакологического действия.

• *Эрадикация инфекционных и хронических воспалительных процессов (D).* При обследовании больного с крапивницей/ангиоотеком могут быть выявлены бактериальные инфекции ЛОР-органов, *Helicobacter pylori*, паразитарные инвазии, кандидоз слизистых и др. многочисленные данные подтверждают эффективность эрадикации *Helicobacter pylori* для достижения ремиссии заболевания (C). Необходимо помнить, что после эрадикации инфекции требуется не менее 8-12 недель для оценки клинического эффекта лечения.

Медикаментозное лечение

При аллергическом генезе АО и гистаминергическом отеке антигистаминные препараты, ГКС служат препаратами первого выбора.

Антигистаминные препараты

Фармакотерапевтический эффект связан с обратным конкурентным связыванием с H1-рецепторами, что препятствует развитию патологических эффектов гистамина (уменьшают проницаемость сосудистой стенки, зуд).

В качестве препаратов первой линии лечения рекомендуется использовать H1-антигистаминные второго поколения (A).

Антигистаминные препараты второго поколения, применяемые для лечения АО:

Дезлоратадин 5 мг в сутки;

Левосетиризин 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.

Антигистаминные препараты 2 поколения при хронической крапивнице/АО могут применяться длительно. Клиническая эффективность их гораздо выше, когда они назначаются в качестве профилактического средства, нежели при приеме в момент интенсивных высыпаний. Поэтому необходимо

адаптировать время приема антигистаминных препаратов к суточному паттерну высыпаний при хронической крапивнице/АО у каждого больного.

По мнению некоторых авторов, для эффективного контроля заболевания возможно повышение дозы H1-антигистаминных второго поколения (в РФ – только фексофенадина – в 1,5 раза и эбастина – в 2 раза) (С).

Применение антигистаминных препаратов I поколения ограничено нежелательными побочными действиями этих препаратов (В). При отсутствии особых показаний у пациентов с крапивницей/АО не рекомендуется стандартная практика применения седативных антигистаминных препаратов первого поколения.

Антигистаминные препараты первого поколения, применяемые для лечения АО:

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 25-50 мг 3-4 раза в сутки.

Глюкокортикостероиды (D)

В случае тяжелого течения заболевания или его обострения, не контролируемых H1-антигистаминными препаратами, рекомендовано применение ГКС парентерально или перорально коротким курсом (3-10 дней). Начальная доза по преднизолону 30-60 мг.

Достаточного количества исследований, обосновывающих длительность и оптимальные дозы ГКС, не проведено.

При жизнеугрожающих состояниях (ангиоотек гортани, анафилаксия, тяжелая холодовая аллергия) показано назначения *эпинефрина* (адреналин 0,01% - 0,1-0,3 мл) п/к или в/м (D).

Показания к госпитализации

1. Серьезные, угрожающие жизни осложнения ангиоотека.
2. Неэффективность амбулаторного лечения.
3. Затруднение дыхания, вызванное отеком дыхательных путей.
4. Отек языка.
5. Отек кишечника, гиповолемия.
6. Трудности диагностики.

Профилактика

• С осторожностью назначать иАПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан,

телмисартан, валсартан) у больных с ангиоотеком в анамнезе (**D**), у лиц с семейным анамнезом АО (**B**).

- Больным с НАО запрещено использование иАПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан) (**A**).

- Следует исключить из рациона пищевые продукты с доказанным аллергическим механизмом развития АО (**B**).

- Пациентам с АО на лекарственные средства в анамнезе запрещается использование препаратов со сходной химической структурой (**B**).

- Лицам с НАО, по возможности, необходимо избегать необоснованных оперативных вмешательств и травм, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, воздействия холодового фактора, интенсивной физической нагрузки (**B**).

- Женщинам с АО в анамнезе следует с осторожностью назначать гормонозаместительную терапию. Женщинам с НАО запрещена гормонозаместительная терапия (**B**).

- При наличии АО следует с осторожностью назначать активаторы плазминогена (стрептокиназа, алтеплаза, актилизе и др.).

Прогноз

- Отек гортани без оказания помощи может быть смертельным.
- Если крапивница/АО рецидивируют в течении 6 мес, то вероятность их продолжения на протяжении 10 лет составляет 40%.

- У 50% больных с хронической крапивницей и АО наступает спонтанная ремиссия.

- НАО и ПАО сохраняются пожизненно, однако оптимальная терапия улучшает качество жизни и позволяет избежать угрожающих жизни отеков.

Список литературы:

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство/ под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656с.
2. Клиническая аллергология: руководство для практикующих врачей / под ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс- информ. – 2002. – 624 с.
3. Колхир П.В. Крапивница и ангиоотек / П.В. Колхир. – М.: Практическая медицина, 2012. – 364 с.
4. Российский национальный согласительный документ «Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практических врачей» / под ред. И.С. Гущина, Н.И. Ильиной. – М.: «Фармарус Принт Медиа» 2007. – 128 с.
5. Bas, M. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study./ Bas, M. 1; Greve, J. 2; Hoffmann, T. K. 2; Reshef, A. 3; Aberer, W. et al.// Allergy. 68(11):1452-1459, November 2013.
6. Diagnosis and Treatment of Urticaria and Angioedema: A Worldwide Perspective / Mario Sánchez-Borges, Riccardo Asero, Ignacio J Ansotegui, Ilaria Baiardini,

- Jonathan A Bernstein et al. // World Allergy Organ J. 2012 November; 5(11): 125–147.
7. Craig, Timothy WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema / Craig, Timothy; Pursun, Emel Aygoren; Bork, Konrad; Bowen, Tom; Boysen, Henrik et al. // World Allergy Organization Journal. 5(12):182-199, December 2012
8. Hilary J Longhurst HAE international home therapy consensus document/ Hilary J Longhurst, Henriette Farkas, Timothy Craig, Emel Aygören-Pürsün, Claire Bethune et al. // Allergy Asthma Clin Immunol. 2010; 6(1): 22.
9. Kunschak M A randomized, controlled trial to study the efficacy and safety of C1 inhibitor concentrate in treating hereditary angioedema / Kunschak M, Engl W, Maritsch F, Rosen FS, Eder G, Zerlauth G, Schwarz HP//Transfusion. 1998 Jun;38(6):540-9.
10. R. J. Powell BSACI guideline, definition, classification and diagnosis of urticaria and angioedema / R. J. Powell , G. L. Du Toit, N. Siddique, S. C. Leech, T. A. Dixon et al.// Clinical & Experimental Allergy Volume 37, Issue 5, pages 631–650, May 2007
11. T. Zuberbier EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines on urticarial/ T. Zuberbier, R. Asero et al. // Allergy 2009; 64: 1427–1443
12. T. Zuberbier EAACI/GA2LEN/EDF/WAO guidelines: management of urticarial/ T. Zuberbier, Bindslev-Jensen C., Cananica W. et al. // Allergy 2006; 61: 321-331.