


Приложение  
к приказу № 180  
от «23» июня 2025 года  
Министерства здравоохранения  
Республики Узбекистан

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-  
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР АЛЛЕРГОЛОГИИ и  
КЛИНИЧЕСКОЙ ИММУНОЛОГИИ**

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ  
ПО НОЗОЛОГИИ «НАСЛЕДСТВЕННЫЙ  
АНГИОТЁК»**

**Ташкент – 2025**



**«УТВЕРЖДАЮ»**  
директор РСНПМЦАКИ  
профессор Разикова И.С.

май 2025

**НАЦИОНАЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ  
ПО НОЗОЛОГИИ «НАСЛЕДСТВЕННЫЙ  
АНГИОТЁК»**

Ташкент – 2025

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ  
«НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОТЁК»**

## 1. Вводная часть

## 2. Код(ы) МКБ-10/11

2.Дата разработки и пересмотра протокола: 2025 год,

дата пересмотра 2028 г. или по мере появления новых ключевых доказательств.

Кодирование по МКБ 10/11	Наименование нозологии:
Кодирование по МКБ 10	
D84.1	Дефект в системе комплемента (данный код используется для кодирования НАО с дефицитом С1-ИНГ (I и II типов) и для НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ).
Кодирование по МКБ 11	
4A00.14	Наследственный ангионевротический отёк

Все поправки к представленным рекомендациям будут опубликованы в соответствующих документах.

## 3.Список основных авторов, дополнительного коллектива авторов:

1. Разикова И.С. - д.м.н., профессор, директор РСНПМЦАКИ
2. Дустбабаева Н.Д. - PhD, доцент, заведующая научной лабораторией РСНПМЦАКИ
3. Айдарова Н.П - PhD, заместитель директора по научной работе РСНПМЦАКИ
4. Кузиев Г. Э - заместитель директора по лечебной работе РСНПМЦАКИ
5. Разикова Г.Р. - PhD, заведующая научной лабораторией РСНПМЦАКИ
6. Байбекова В.Ф – ученый секретарь РСНПМЦАКИ
7. Шарустамова С. С. - врач аллерголог РСНПМЦАКИ
8. Ходжаева Ш.К. - врач аллерголог РСНПМЦАКИ
9. Тураев Н. Т - врач аллерголог РСНПМЦАКИ

## 4. Рецензенты:

1. Ирсалиева Ф.Х - д.м.н., профессор кафедры аллергологии, клинической иммунологии и сестринского дела ТМА
2. Назаров О. А. - д.м.н., профессор кафедры аллергологии, клинической иммунологии и микробиологии, Ташкентский педиатрический медицинский институт

### **Внешняя экспертная оценка:**

Фомина Дарья Сергеевна – Руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии, врач аллерголог-иммунолог высшей квалификационной категории, к.м.н, главный внештатный аллерголог-иммунолог доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

5. Клинический протокол обсужден и рекомендован к утверждению путем достижения неформального консенсуса на заключительном Совещании рабочей группы с участием профессорско-преподавательского состава высших учебных заведений, организаторов здравоохранения (директор РНСАЦ и их заместителей), врачей региональных учреждений системы аллергологии в онлайн-формате 06 ноября 2023 г., протокол №7.
6. Клинический протокол рассмотрен и утвержден Ученым Республиканский научно специализированный аллергологического центра 28 ноября 2023 г., протокол №8

### **7. Список сокращений**

АО	ангиоотёк
НАО	наследственный ангиоотёк
БК	брадикинин
сГКС	кортикостероиды для системного применения
С1-ИНГ	С1-ингибитор
фаС1-ИНГ	функциональная активность С1-ингибитора
SERPING1	Serpin Family G Member 1
КК	калликреин
ВМК	высокомолекулярный кининоген
FXII	XII фактор свертывания крови
B2	брадикининовые рецепторы 2 типа
НАО-FXII	НАО вследствие мутации в гене XII фактора свертывания крови
НАО-ANGPT1	НАО вследствие мутации в гене ангиопоэтина 1
НАО-PLG	НАО вследствие мутации в гене плазминогена
НАО-KNG1	НАО вследствие мутации в гене кининогена 1
UNK-НАО	НАО вследствие неизвестной мутации
МКБ -10	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения
УЗИ	ультразвуковое исследование

КТ	компьютерная томография
С4	С4 фракция комплемента
ПАО	приобретенный ангиоотёк
С1q	С1q фракции компонента комплемента
MLPA	мультиплексная амплификация лигированных зондов (от англ. Multiplex LigationDependent Probe Amplification)

### **Категория пациентов**

Больные, дети и взрослые, с подозрением на наследственный ангиоотёк и с установленным диагнозом наследственный ангиоотёк.

### **Целевая группа протокола**

1. врач-аллерголог-иммунолог;
2. врач-анестезиолог-реаниматолог;
3. врач-акушер-гинеколог;
4. врач-гастроэнтеролог;
5. врач-генетик;
6. врач-дерматовенеролог;
7. врач-детский хирург;
8. врач-лабораторный генетик;
9. врач общей практики (семейный врач);
10. врач-ортодонт;
11. врач-оториноларинголог;
12. врач-педиатр;
13. врач-педиатр городской (районный);
14. врач-педиатр участковый;
15. врач-пластический хирург;
16. врач приемного отделения;
17. врач скорой медицинской помощи;
18. врач-стоматолог;
19. врач-стоматолог детский;
20. врач-стоматолог-ортопед;
21. врач-стоматолог-терапевт;
22. врач-стоматолог-хирург;
23. врач-терапевт;
24. врач-терапевт подростковый;

25. врач-терапевт участковый;
26. врач-терапевт участковый цехового лечебного участка;
27. врач-трансфузиолог;
28. врач функциональной диагностики;
29. врач-хирург;
30. врач-челюстно-лицевой хирург;
31. врач-эндоскопист.

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

## Оглавление

НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПО НОЗОЛОГИИ «НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОТЁК» .....	4
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО НОЗОЛОГИИ «НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОТЁК» .....	41
НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО НОЗОЛОГИИ «НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОТЁК».....	46

## 2. ВВЕДЕНИЕ

### Наследственный ангиоотек (НАО)

В настоящем протоколе, предназначенном для специалистов, оказывающих помощь больным с НАО, приведены доступные к настоящему дню клинические доказательства, моменты надлежащей практики, а также мнения экспертов. Была проведена адаптация к местным условиям, были учтены особенности доступности лекарственных препаратов к применению у больных с НАО.

Основным требованием при разработке протокола, включившего данные, основанные на лучшем мировом опыте, было использование материалов лучших руководств по данной теме, а также методологии строгого отбора научных данных при формировании рекомендаций таких организаций как Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), Европейская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ), Всемирная аллергологическая организация (WAO).

### Определение

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

Наследственный ангиоотёк (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде АО кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина (БК).

Характерными особенностями АО при НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения кортикостероидами для системного применения (сГКС) и антигистаминными препаратами для системного применения. НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений.

Начало истории наследственного ангиоотека положил немецкий врач-терапевт и хирург, автор большого числа открытий и новшеств в области медицины Генрих Иренеус Квинке (нем. Heinrich Irenaeus Quincke;). В те времена болезнь именовали Отёком Квинке. В первых описаниях заболевание называют ещё Наследственным ангионевротическим отёком. В настоящее время болезнь известна, как Наследственный ангиоотёк.

1882 — Генрих Иренеус Квинке (нем. Heinrich Irenaeus Quincke;) впервые описывает отёк Квинке.

1888 — Уильям Ослер (англ. William Osler) наблюдает и описывает наследственную форму отёка Квинке. Отёки периодически появляются у 24-летней женщины. Ослер обращает внимание на семейную форму данного заболевания, так как подобные симптомы наблюдались у пяти предшествующих поколений семьи пациентки. Отёк впервые описывается, как Наследственный ангионевротический отёк.

1917 — Становится известно об аутосомно-доминантном характере заболевания.

1963 — Donaldson и Evans описали причину этого заболевания как биохимический дефект — отсутствие ингибитора C1 (C1INH deficiency).

1986 — Было установлено, что этот генный дефект связан с хромосомой 11.

1972 — Caldwell впервые описал взаимосвязь дефицита ингибитора C1-эстеразы с лимфопролиферативными заболеваниями (приобретенный ангиоотек).

1987 — Alsenz, Bork и Loos обнаружили IgG1-антитела к ингибитору C1-эстеразы (приобретенный ангиоотек).

2000 — описаны эстрогензависимые отёки.

#### **2.4 Этиология наследственного ангиоотека**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

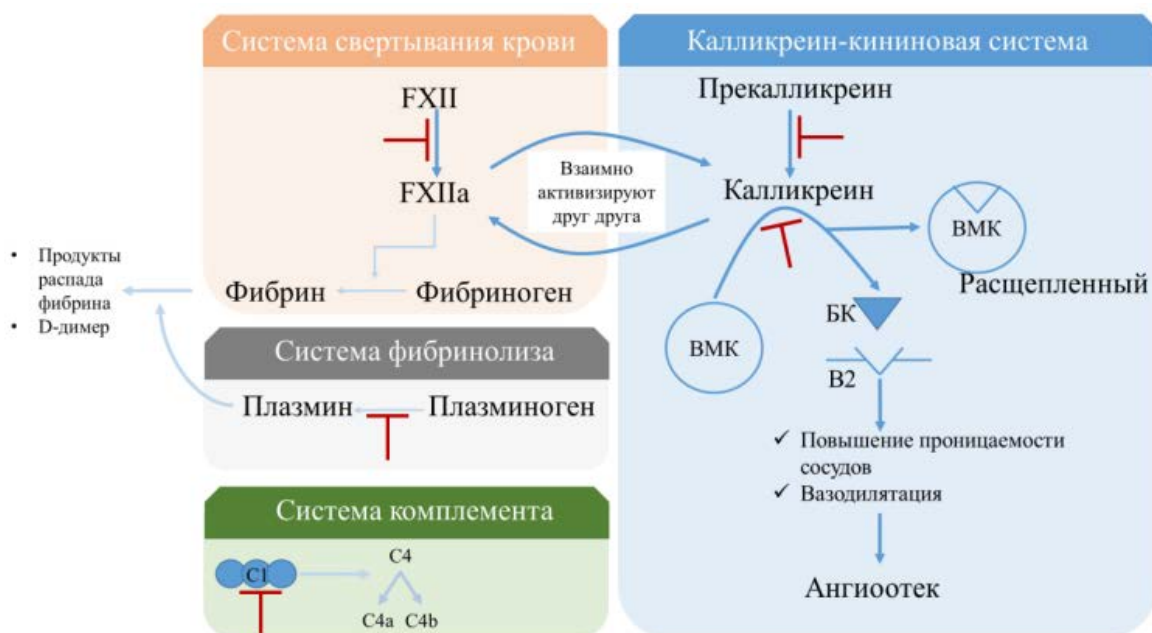
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455122000035>

В основе развития симптомов НАО с дефицитом C1-ингибитора (НАО I и II типа) лежит накопление брадикинина вследствие снижения синтеза C1-ингибитора (C1-ИНГ) и/или снижения его функциональной активности. Причиной дефицита C1-ИНГ являются мутации в гене SERPING1 (Serpin Family G Member 1). К настоящему времени, известно более 748 клинически значимых мутаций. Наследование НАО в абсолютном большинстве случаев происходит по аутосомно-доминантному типу, однако имеются единичные данные об аутосомно-рецессивном типе наследования, случаи с компаунд-гетерозиготными доминантными патогенными вариантами. Примерно у 20-25% пациентов заболевание обусловлено вновь возникшей мутацией в гене SERPING1, то есть семейный анамнез отсутствует.

#### **Патогенез наследственного ангиоотека**

Патогенез: C1 ингибитор – сериновая протеаза, которая принимает участие в регуляции работы следующих систем: системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови по внутреннему пути и фибринолитической системы. Наибольшее значение имеет влияние фермента на калликреин-кининовую систему (рисунок 1): в отсутствии C1-ИНГ (и/или при снижении его функциональной активности (фаC1-ИНГ)) происходит неконтролируемое превращение прекалликреина в калликреин (КК), под воздействием которого расщепляется высокомолекулярный кининоген (ВМК) с

образованием БК. Этот эффект усиливает активизация XII фактора свертывания крови (FXII) в результате запуска свертывания крови по внутреннему механизму (также обусловленному отсутствием и/или нарушением функциональной активности C1-ИНГ).



**Рисунок 1. Патогенез НАО с дефицитом C1-ингибитора (I и II типа).**

БК – основной медиатор АО при НАО. Вследствие взаимодействия брадикинина с брадикининовыми рецепторами 2 типа (B2) происходит вазодилатация, повышается проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие АО различной локализации. При выраженном АО слизистой оболочки кишечника возникает клиника острой кишечной непроходимости, экстравазация жидкости в этом случае может быть настолько велика, что приводит к образованию асцита, выраженной гиповолемии, гипотонии. Брадикинин быстро расщепляется на пептиды эндогенными металлопротеиназами (включая АПФ). Несмотря на активизацию процессов свертывания крови, у пациентов с НАО не отмечено повышенной склонности к тромбообразованию благодаря тому, что в отсутствии C1-ИНГ активизирована также и система фибринолиза, что приводит к повышенной трансформации плазминогена в плазмин.

Патогенез НАО с нормальным уровнем C1-ИНГ до конца не изучен, однако сходство клинической картины с таковой при НАО I/II типов, дает основания предполагать, что ключевым медиатором АО так же может являться брадикинин. Чаще всего к развитию этой формы НАО приводит мутация в гене XII фактора свертывания крови - НАО – FXII (примерно 25% всех случаев НАО с нормальным уровнем C1-ИНГ). Наследование происходит по аутосомнодоминантному типу с низкой пенетрантностью (более 90% мужчин-носителей мутации и более 40% женщин-носителей мутации не имеют клинических проявлений заболевания). Все описанные мутации локализируются в 9 экзоне

гена XII фактора, относятся к типу «gain-of-function» и приводят к повышению синтеза активированного XII фактора свертывания крови. Также описаны случаи развития НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ вследствие мутации в генах ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1); плазминогена (НАО-PLG); кининогена 1 (НАО-KNG1), миоферлина (НАО-MYOF), гепарансульфат (HS)-глюкозамин 3-О-сульфотрансфераза 6 (НАОHS3ST6) Однако при НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ выявить клинически-значимую мутацию чаще всего не удастся, в таком случае при типичной клинической картине и наличии семейного анамнеза выставляется диагноз: НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО).

## **2.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

<https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aged%3A2%3A31015218/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aged%3A154806899&crl=c>

### **НАО с дефицитом С1-ИНГ.**

- НАО I-го типа обусловлен снижением количества и функциональной активности С1-ИНГ в плазме (85% всех случаев НАО);
- НАО II-го типа обусловлен снижением функциональной активности С1-ИНГ, при этом уровень С1-ИНГ сохраняется в пределах нормы или повышен (15% всех случаев НАО).

### **НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ:**

- НАО с мутацией в гене XII фактора свертывания крови (НАО - FXII);
- НАО с мутацией в гене плазминогена (НАО-PLG);
- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1);
- НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО – KNG1);
- НАО с мутацией в гене миоферлина (НАО-MYOF);
- НАО с мутацией в гене heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 (НАОHS3ST6);
- НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО), устанавливается при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом.

### **Клиника наследственного ангиоотека**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455122000035>

Характерен ранний дебют заболевания в первой или второй декаде жизни, однако возможно более позднее появление первых симптомов вплоть до пожилого возраста. У большинства пациентов прослеживается семейный анамнез, однако у 25% пациентов он

отсутствует. Клиническая картина заболевания проявляется АО различной локализации, нечувствительными к терапии антигистаминными препаратами для системного применения и сГКС.

К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания относятся:

**Рецидивирующие периферические АО** – наиболее частое клиническое проявление заболевания, встречающееся практически у 100% пациентов с НАО. АО при НАО как правило не сопровождаются крапивницей. АО медленно нарастают, их средняя продолжительность 2-4 суток. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте АО. Верхние и нижние конечности - наиболее частая локализация.

**Абдоминальные атаки** – второй по частоте симптом, встречающийся у пациентов с НАО (более 80%). Клинические проявления могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей или запором, вздутием, резкой слабостью (при развитии асцита возникает гиповолемия). С помощью визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости) можно выявить отёк участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза. Абдоминальные атаки часто являются причиной необоснованного хирургического вмешательства, так как симптомы имитируют клинику «острого живота». Нередко абдоминальные атаки являются первым клиническим проявлением заболевания, что затрудняет постановку диагноза.

**АО, способные привести к асфиксии (жизнеугрожающие АО)**: АО гортани, АО языка, АО связочного аппарата и небной занавески. При АО языка – отмечается существенное увеличение его в объеме, часто язык не помещается в ротовой полости.

**К более редким клиническим проявлениям заболевания относятся следующие проявления заболевания:**

- Интенсивные головные боли (возникающие при АО мозговых оболочек), сопровождающиеся ощущением сдавления головы, ощущением давления в глазных яблоках, нечувствительных к действию анальгетиков;
- Сильные боли при мочеиспускании, прерывистое мочеиспускание, затруднение мочеиспускания вплоть до анурии, возникающие при АО мочевого пузыря и уретры;
- АО мышц, характеризующиеся ограниченным уплотнением мышцы;
- АО суставов;
- АО пищевода (проявляется болью и/или ощущением сдавления в области грудной клетки, не сопровождающиеся изменениями на электрокардиограмме);
- АО органов мочевыделительной системы.

У пациентов могут быть «предвестники» АО: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема и др.;

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

#### **Триггеры АО при НАО:**

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

### **3.2 Диагностические критерии наследственного ангиотека**

#### **Настораживающие признаки НАО:**

1. Рецидивирующие АО, которые не купируются (или сомнительный эффект) на фоне терапии глюкокортикостероидами, антигистаминными препаратами (АО не купируется в течении суток и более);
2. Наличие у пациента в анамнезе:
  - повторных обращений за медицинской помощью по поводу «острого живота» без выявления объективной причины возникновения болевого синдрома,
  - рецидивирующих асцитов во время болевого синдрома по данным УЗИ.
3. Сочетание у пациента АО с приступами острой боли в животе по данным анамнеза.
4. Отягощенный семейный анамнез:
  - У пациента есть (были) родственники с АО с повторяющимися приступами острой боли в животе в анамнезе.
  - Смерть родственника от асфиксии.
5. Триггеры АО: стресс, механическая травма (укол, ушиб, удар, сдавление), стоматологические манипуляции, хирургические вмешательства, менструации и др.
6. Дебют/учащение/утяжеление АО на фоне приема препаратов: содержащих эстрогены, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II.

Всем пациентам с подозрением на НАО рекомендуется проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями с целью уточнения диагноза:

- Приобретенный ангиоотёк (ПАО) с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора;
- АО, вызванными приемом ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II;
- АО, вызванными медиаторами тучных клеток;
- Идиопатическими АО;
- Псевдоангиоотёками (гипопротеинемические отёки, синдром Мелькерссона-Розенталя, синдром верхней полой вены и др).

При проведении дифференциальной диагностики НАО с любым другим заболеванием (псевдоангиоотёки) рекомендуется помнить о том, что симптомы при НАО длятся от часов до нескольких суток и проходят бесследно, если отёк сохраняется более длительное время, то диагноз НАО маловероятен. В большинстве случаев, исключение этих заболеваний, приводящих к развитию псевдоангиоотёка, возможно уже на этапе сбора анамнеза и осмотра.

**Таблица 2. Критерии диагностики Наследственного ангиоотёка (НАО).**

<b>Критерии диагностики</b>	<b>НАО с дефицитом С1-ингибитора</b>	<b>НАО с нормальным уровнем С1-Ингибитора</b>
Диагностические критерии для первого обследуемого пациента в семье	<p><b><u>≥1 критерия:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Рецидивирующие периферические АО;</li> <li>•Рецидивирующие абдоминальные атаки;</li> <li>• АО верхних дыхательных путей.</li> </ul> <p>Дополнительный критерий: Семейный анамнез</p> <p style="text-align: center;"><b><u>И</u></b></p> <p>Диагностически значимое снижение С1- ИНГ и/или его функциональной активности.</p> <p><b><u>И ≥ 1 критерия:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его</li> </ul>	<p><b><u>≥1 критерия:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Рецидивирующие периферические АО;</li> <li>•Рецидивирующие абдоминальные атаки;</li> <li>• АО верхних дыхательных путей.</li> </ul> <p>Дополнительный критерий: Семейный анамнез</p> <p style="text-align: center;"><b><u>И</u></b></p> <p>Уровень С1-ИНГ и его функциональной активности в двух исследованиях не снижены, или их снижение диагностически незначимо.</p> <p style="text-align: center;"><b><u>И ≥ 1 критерия:</u></b></p>

	<p>функциональной активности при повторном исследовании; • выявление патогенной мутации в гене SERPING1.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие семейного анамнеза заболевания (симптомы более, чем у 2х членов семьи);</li> <li>• выявление патогенной мутации в одном из генов: плазминогена, XII фактора свёртывания крови, ангиопоэтина-1, кининогена 1, миоферлина, heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6.</li> </ul>
<p>Диагностические критерии для пациентов с клиническими проявлениями НАО, у которых есть член семьи с подтвержденным диагнозом НАО и установленным типом</p>	<p><b>У пациента есть родственник с подтвержденным диагнозом НАО и установленным типом <u>≥1 критерия:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецидивирующие АО</li> <li>• Рецидивирующие абдоминальные атаки;</li> <li>• АО верхних дыхательных путей.</li> </ul> <p><b><u>И/ИЛИ ≥ 1 критерия</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности;</li> <li>• выявление патогенной мутации в гене SERPING1 (как у родственника).</li> </ul>	<p><b>У пациента есть родственник с подтвержденным диагнозом НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора <u>≥1 критерия:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецидивирующие АО;</li> <li>• Рецидивирующие абдоминальные атаки;</li> <li>• АО верхних дыхательных путей.</li> </ul> <p><b><u>И/ИЛИ (только для родственников пациентов, у которых выявлена мутация)</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• выявление патогенной мутации в одном из генов (как у родственника): плазминогена, XII фактора свёртывания крови, ангиопоэтина-1, кининогена</li> </ul>

		1, миоферлина, heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6.
	<b>При отсутствии у пациента симптомов устанавливается доклиническая стадия</b>	

4

### 3.3. Жалобы и анамнез:

При сборе жалоб и анамнеза рекомендуется обращать внимание на следующие характерные признаки:

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

5 С	Рекомендуется всем пациентам с предполагаемыми наследственными ангиоотёками собрать информацию о всех возможных провоцирующих факторах с целью их верификации.
-----	--

*Комментарии:* Сбор анамнеза и жалоб играет важную роль для постановки диагноза наследственного ангиоотёка, определения причины его развития и профилактики повторных реакций.

4 С	1. обстоятельства, при которых развился АО (травма, инвазивные манипуляции, физические и эмоциональные напряжения и др.).
-----	---

	<p>2. время возникновения АО - могут иметь место «предвестники» отёков (колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема и др.), характерно медленное нарастание и купирование симптомов (отёки развиваются в течение нескольких часов и могут сохраняться до нескольких суток), отсутствие сопутствующей крапивницы.</p> <p>3. наличие факторов, повышающих риск развития АО (наличие семейного анамнеза, особенно указание на случаи гибели родственников от отёка гортани).</p>
--	--

5 С	Рекомендуется всем пациентам с предполагаемыми АО оценить характерные для клинической картины жалобы с целью постановки диагноза, определения варианта, характера течения, степени тяжести заболевания.
-----	---

*Комментарии:* Жалобы пациента зависят от степени тяжести, доминирующей клинической симптоматики, характера течения НАО.

### **3.4 Физикальное обследование:**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

5 С	Рекомендуется всем пациентам с НАО провести физикальный осмотр с целью постановки диагноза, определения варианта, характера течения, степени тяжести.
-----	---

При физикальном осмотре у всех пациентов с подозрением на НАО для установления диагноза рекомендуется определить характер отёка для выявления признаков, типичных для ангиоотёков при НАО (ангиоотек несимметричный, сохраняется до 5 дней, полностью проходит без следа).

Пациентам с жалобами на ощущение отека в горле, нарушение дыхания и глотания, осиплость голоса, дисфонию, страх смерти, стридор рекомендуется провести визуальное обследование верхних дыхательных путей, оценку звучности голоса, возможности глотания с целью оценки проходимости верхних дыхательных путей.

*Комментарии:* Наличие АО должно быть подтверждено при осмотре врачом. АО нарастает медленно, но время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо (в среднем составляет от 20 до 40 минут).

### **3.5 Лабораторная диагностика.**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455122000035>

<https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aged%3A2%3A31015218/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aged%3A154806899&crl=c>

5 С	НАО I типа диагностируется в случае, когда уровень С1-ИНГ и уровень его функциональной активности составляют менее 50% от нормы. НАО II типа диагностируется при выявлении снижения функциональной активности С1-ИНГ более чем на 50% от нормы при отсутствии диагностически значимого снижения уровня С1-ИНГ.
-----	--

**Таблица 3. Лабораторная диагностика брадикининовых ангиоотечков**

Лабораторный маркер	НАО			Приобретенные ангиоотеки	
	НАО I типа	НАО II типа	НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора	ПАО	АО, вызванные иАПФ
<b>C1-ингибитор</b>	↓ (>50% от N)	N/↑	N	↓/N	N
<b>Функциональная активность C1-ингибитора</b>	↓ (>50% от N)	↓ (>50% от N)	N	↓ (>50% от N)	N
<b>C4</b>	↓ (>50% от N)	↓ (>50% от N)	N	↓	N
<b>C1q</b>	N	N	N	↓	N
<b>Антитела к C1-ингибитору</b>	-	-	-	+	-
<b>Генетическая мутация</b>	SERPING1	SERPING1	FXII, PLG, ANGPT1, KNG1, MYOF, HS3ST6	-	-

Всем пациентам-пробандам с подозрением на НАО рекомендуется проведение двукратного исследования уровня ингибитора C1-эстеразы (C1-INH) в крови и определение функциональной активности C1-эстеразного ингибитора в крови методом иммуноферментного анализа в крови или исследования уровня ингибитора C1-эстеразы (C1- INH) в крови и функциональной активности C1-эстеразного ингибитора в крови в сочетании с проведением молекулярно-генетического исследования мутаций в гене SERPING1 в крови методами секвенирования и количественной MLPA для подтверждения диагноза НАО I или II типа (таблица 2, таблица 3).

*Комментарии:* измененные показатели (ингибитор C1-эстеразы, функциональная активность C1-эстеразного ингибитора) требуют подтверждения с интервалом не менее, чем 1 месяц. Желательно проведение хотя бы одного из исследования во время развития АО, особенно в случае, если данные клинической картины не соответствуют результатам проведенных исследований. Принимая во внимание, что период полувыведения

ингибитора С1-эстеразы составляет 62 часа, целесообразно проводить измерения не ранее, чем через 3 дня после отмены препарата ингибитора С1-эстеразы человека. Икатибант не влияет на сроки проведения анализов. У здоровых женщин уровень С1-ингибитор и его функциональной активности в плазме крови снижаются во время беременности и возвращаются к норме после родоразрешения. Поэтому результаты анализов должны интерпретироваться с осторожностью. Рекомендуется повторить исследования после родоразрешения для подтверждения диагноза НАО. Отсутствие выявленной мутации не исключает диагноз НАО. Для увеличения эффективности генетической диагностики возможно проведение поиска мутаций в данном гене с использованием методов NGS, или MPS (массовое параллельное секвенирование), всего гена, включая все экзоны и интроны (таргетная MPS-панель), либо генома (полногеномное секвенирование) с обязательным применением алгоритмов анализа CNV. В случае, если у пациента выявлена патогенная мутация в гене SERPING1 проведение повторного исследования уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-Ингибитора в крови не является обязательным.

Всем пациентам-родственникам с подозрением на НАО рекомендуется проведение однократного исследования уровня ингибитора С1-эстеразы (С1-INH) в крови в крови и функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови или поиск ранее выявленной у пробанда патогенной мутации в гене SERPING1 молекулярно-генетическими методами для подтверждения диагноза НАО I или II типа.(таблица 2, таблица 3, приложение Б1).

Всем родственникам (в особенности детям) пациента с НАО I и II типов (даже при отсутствии клинических проявлений заболевания) рекомендовано проведение скринингового обследования: исследование уровня ингибитора С1-эстеразы в крови и исследование функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови и/или поиск ранее выявленной патогенной мутации в гене SERPING1 у пробанда молекулярногенетическими методами (для НАО I и II типов) с целью своевременной диагностики НАО. (таблица 2, приложение Б2).

*Комментарии:* ранняя постановка диагноза (в том числе на доклиническом этапе) снижает риск фатального исхода при развитии первого приступа НАО с АО верхних дыхательных путей. У всех детей при наличии семейного анамнеза до исключения диагноза следует предполагать НАО. Выявленная ранее мутация должна быть патогенной, в противном случае целесообразны только исследования уровня ингибитора С1-эстеразы в крови и функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови. В случае получения сомнительных результатов исследования уровня ингибитора С1-эстеразы в

крови и функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови, необходимо повторить исследование.

Детям до 1 года (у которых есть клинические признаки НАО и/или есть семейного анамнез НАО) рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене SERPING1 в крови методами секвенирования и количественной MLPA для ранней постановки диагноза (приложение Б1).

*Комментарии:* в норме у детей до 1 года уровни С1-ИНГ и его функциональной активности значительно ниже, чем у взрослых. Поэтому использование этих показателей у детей до года с целью диагностики НАО неинформативно. Также неинформативным считается исследование концентрации комплемента в пуповинной крови доношенных новорожденных, так как его уровень ниже, чем уровни у взрослых. Уровни антигена и функциональная активность С1-ИНГ соответствуют 70% и 62% от показателей у взрослых, соответственно. Цельная кровь является предпочтительным биоматериалом для молекулярно-генетического исследования. Однако данное исследование можно проводить на любых тканях человека при трудностях предоставления крови (букальный эпителий слюны, клетки в моче, биопсийный и секционный материал и т.п.).

Всем пациентам с подозрением на НАО при расхождении данных клинической картины и результатов лабораторных исследований или при сомнительных результатах лабораторных тестов, рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене SERPING1 в крови методами секвенирования и количественной MLPA с целью поиска клинически-значимых мутаций для подтверждения диагноза.

*Комментарии:* Проведение молекулярно-генетического обследования не является обязательным для верификации диагноза НАО I и II типа при наличии типичной клинической картины и диагностически-значимого снижения уровня и/или функциональной активности С1-эстеразного ингибитора. Кроме того, отсутствие обнаружения описанных мутаций при молекулярно-генетическом обследовании не исключает диагноз НАО.

Определение уровня С4 фракции комплемента в крови (С4) пациентам с подозрением на НАО рекомендуется с целью скрининга (таблица 3).

*Комментарии:* у пациентов с НАО I и II типов отмечается снижение С4 компонента комплемента (Таблица 3), однако данный показатель не может быть использован для постановки диагноза, так как он может быть снижен при многих других заболеваниях.

Пациентам с подозрением на НАО не рекомендуется определение уровня С2 и С3 фракций комплемента (Исследование уровня комплемента и его фракций в крови, исследование уровня С3 фракции комплемента в крови) ни с целью скрининга, ни с целью постановки диагноза.

Всем взрослым пациентам с дефицитом С1-ИНГ и рецидивирующими АО без крапивницы, но без семейного анамнеза или выявленной мутации в гене SERPING1 рекомендуется исследование уровней С1q фракции компонента комплемента (С1q) в крови (исследование уровня комплемента и его фракций в крови) и определение наличия антител к С1q в крови для исключения ПАО (таблица 3, приложение Б-1).

*Комментарии:* ПАО имеют схожую клиническую картину и являются фенкопией НАО (не наследуется). Патология в системе комплемента обусловлена выработкой антител к С1-ИНГ или повышенным его потреблением. При ПАО С1-ИНГ может быть в норме или снижен, функциональная активность С1-ИНГ должна быть снижена на 50% от нижней границы нормы. У некоторых пациентов возможно снижение С1q и/или наличие антител к С1-ИНГ.

Пациентам с НАО, получавшим свежемороженную плазму, с целью своевременной диагностики инфекционных заболеваний рекомендуется проведение ежегодного обследования:

- Определение антител к ВИЧ (Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови;
- Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови;
- Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;
- Определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови.

*Комментарии:* Все пациенты с НАО потенциально могут получать препараты крови человека, сопряженные с риском передачи трансмиссивных инфекций: свежемороженая плазма и ингибитор С1-эстеразы человека. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая передачи с препаратом ВИЧ, гепатитов В и С и парвовируса В19 при введении концентрата ингибитора С1-эстеразы человека.

Всем пациентам с НАО рекомендуется определение основных групп по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор) для обеспечения возможности быстрого введения свежемороженной плазмы при возникновении такой необходимости.

Пациентам с нормальными показателями С1-ИНГ и его функциональной активности при двукратном исследовании, но имеющим характерную для НАО клиническую картину и/или семейный анамнез, с целью поиска клинически-значимых мутаций для подтверждения диагноза НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется проведение молекулярногенетического исследования:

- 1 этап: поиск частых клинически-значимых мутаций в генах F12 и PLG;
- 2 этап (при отсутствии клинически-значимых мутаций в генах F12и PLG) - полноэкзомное секвенирование (предпочтительно, единовременное генетическое обследование всех членов семьи с симптомами) (таблица 2, приложение Б-1, таблица 2).

*Комментарии:* в случае НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ, данный вид обследования является единственным методом верификации диагноза.

- 1) Всем родственникам (в особенности детям) пациента с НАО с нормальным уровнем С1- ИНГ (даже при отсутствии клинических проявлений заболевания) с целью своевременной диагностики НАО рекомендуется поиск ранее выявленной у пробанда патогенной мутации молекулярно-генетическими методами прицельного поиска мутации. (таблица 2).

### **3.6 Инструментальная диагностика.**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455122000035>

<https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A2%3A31015218/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A154806899&crl=c>

5С	УЗИ и/или КТ органов брюшной полости рекомендуется пациентам с НАО при выраженных болях в животе с целью проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями с клиникой острого живота.
----	---

### ***3.7 Показания для консультации специалистов:***

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455122000035>

- консультация врача - аллерголога (пациентам для проведения дифференциальной диагностики разных видов АО, для определения тактики лечения);
- консультация врача-хирурга/врача-детского хирурга (пациентам с выраженной абдоминальной атакой для дифференциальной диагностики с заболеваниями, приводящими к клинике острого живота);

- консультация врача-оториноларинголога (ЛОР) и/или врача-анестезиолога-реаниматолога (пациентам с признаками отёка верхних дыхательных путей с целью объективизации жалоб и оценки проходимости дыхательных путей).

### **3.8 Формулировка диагноза у больного наследственным ангиоотёком**

При формулировке диагноза у больного с наследственным ангионевротическим отёком рекомендуется следующая последовательность: форма с указанием кода по МКБ-10.

Примеры формулировки диагноза.

1. Наследственный ангионевротический отёк с дефицитом С1-ИНГ I типа - D84.1
2. Наследственный ангионевротический отёк с дефицитом С1-ИНГ II типа - D84.1.
3. Наследственный ангионевротический отёк с нормальным уровнем С1-ИНГ - D84.1

### **Дифференциальная диагностика**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455122000035>

Всем пациентам с НАО рекомендуется проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями:

- Приобретенные ангиоотёки с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора (ПАО) (таблица 2).

С целью исключения ПАО всем пациентам с рецидивирующими ангиоотёками без крапивницы – рекомендуется исследование уровней С1q, С1-INH95 Kd и определение наличия антител к С1q.

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

- Ангиоотёки, вызванные приемом иАПФ и антагонистов рецептора ангиотензина II;
- Ангиоотёки, вызванные медиаторами тучных клеток;
- Идиопатические ангиоотёки;
- Псевдоангиоотёки;
- Гипопропротеинемические отёки.

*Комментарии:* ПАО является фенокопией НАО (не наследуется). Патология в системе комплемента обусловлена выработкой антител к С1-ингибитору или повышенным его

потреблением. При лабораторных исследованиях отмечается снижение количества или функциональной активности С1-ингибитора, как правило, менее выраженное, чем при НАО. В большинстве случаев, исключение этих заболеваний возможно уже на этапе сбора анамнеза и осмотра. При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием (псевдоангиоотёки) рекомендуется помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток и проходят бесследно, если отёк сохраняется более длительное время, то диагноз ангиоотёка маловероятен.

#### 4. Тактика лечения на амбулаторном уровне:

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1939455122000035>

<https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Agcd%3A2%3A31015218/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Agcd%3A154806899&crl=c>

Терапия НАО состоит из трех основных направлений (таблица 4):

- купирования АО;
- краткосрочной профилактики (премедикация);
- долгосрочной профилактики (профилактика рецидивов).

**Таблица 4. Терапия наследственного ангиоотёка.**

<b>Направление Терапии</b>	<b>Препараты для взрослых</b>	<b>Препараты для детей</b>
<b>Купирование АО</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Икатибант;</li> <li>– Ингибитор С1-эстеразы человека;</li> <li>– Свежезамороженная плазма.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Икатибант (у детей старше 2-х лет);</li> <li>– Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2-х лет);</li> <li>– Свежезамороженная плазма.</li> </ul>
<b>Краткосрочная профилактика</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ингибитор С1-эстеразы человека (у взрослых и детей старше 2-х лет);</li> <li>– Даназол;</li> <li>– Свежезамороженная плазма.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2-х лет);</li> <li>– Свежезамороженная плазма;</li> <li>– Даназол (только при отсутствии ингибитора С1-эстеразы).</li> </ul>
<b>Долгосрочная профилактика</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ланаделумаб;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ланаделумаб (с 12 лет);</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ингибитор С1-эстеразы человека;</li> <li>– Даназол;</li> <li>– Транексамовая кислота;</li> <li>– Прогестагены (дезогестрел, линэстренол).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2-х лет);</li> <li>– Транексамовая кислота;</li> <li>– Даназол (только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру)</li> </ul>
--	---	---

#### **4.1 Купирование ангиоотёков**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

Пациентам с НАО I и II типов с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими АО, сопряженными с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования АО с целью контроля над симптомами (таблица 5, приложение Б-3).

*Комментарии:* икатибант – высокоселективный антагонист брадикининовых рецепторов 2 типа. Ингибитор С1-эстеразы человека – концентрат, получаемый из донорской крови.

Пациентам с НАО I и II типов с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими АО, сопряженными с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования АО не позднее 30 мин после попадания пациента в лечебно-профилактическое учреждение: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования АО (таблица 5, приложение Б-3).

**Таблица 5. Препараты, назначаемые пациентам с НАО для купирования АО.**

<b>Препарат</b>	<b>Взрослые</b>	<b>Дети</b>
Икатибант	30 мг п/к	С 2-х лет, в зависимости от массы тела. 12 кг - 25 кг 10 мг; 26 кг – 40 кг 15 мг; 41 кг - 50 кг 20 мг; 51 кг - 65 кг 25 мг;

		> 65 кг 30 мг.
Ингибитор С1-эстеразы человека	20 МЕ/кг в/в	С 2-х лет: 20 МЕ/кг в/в
Свежезамороженная плазма (только при отсутствии других опций)	400 мл в/в	10 мл/кг массы тела в/в

Пациентов с НАО I и II типов (в том числе на доклинической стадии) рекомендуется обеспечить препаратами для купирования АО на дому и обучить технике самостоятельного введения для раннего купирования АО и предотвращения фатального исхода.

*Комментарии:* Икатибант и ингибитор С1-эстеразы человека могут быть использованы самостоятельно пациентами в домашних условиях. Самостоятельное введение препаратов имеет решающее значение для эффективной терапии острых приступов, поскольку раннее лечение при развитии приступа более эффективно и предотвращает развитие осложнений. Позднее назначение препаратов может привести к фатальному исходу при АО верхних дыхательных путей. Пациенты на доклинической стадии заболевания должны быть также обеспечены препаратами для купирования АО.

Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и тяжелыми периферическими АО, сопряженными с развитием осложнений (например, АО половых органов с острой задержкой мочи у мужчин) рекомендуется ввести икатибант и/или ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования АО (дозировки смотри в таблице 5).

*Комментарии:* Для НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ данных рандомизированных исследований по оценке эффективности икатибанта, концентрата ингибитора С1-эстеразы человека, свежезамороженной плазмы нет. Данные об эффективности применения икатибанта и ингибитора С1-эстеразы человека противоречивы. При неэффективности указанных препаратов следует проводить симптоматическую терапию.

Рекомендуется обеспечить доступность для самостоятельного введения препаратов для купирования не менее чем двух атак для достижения разрешения АО при неэффективности первого введения препаратов и/или для купирования рецидивов.

*Комментарии:* В большинстве случаев однократного введения патогенетических препаратов (икатибант, препарат ингибитора С1-эстеразы человека) достаточно для

купирования симптомов НАО. Однако в некоторых случаях однократного введения препарата (особенно при позднем введении) бывает недостаточно для купирования АО, также не исключено развитие повторных, в том числе жизнеугрожающих, приступов.

Пациентам с НАО рекомендуется использовать свежемороженную плазму крови для купирования АО в случае отсутствия быстрого доступа к концентрату ингибитора С1-эстеразы и икатибанту (дозировки смотри в таблице 5).

*Комментарии:* свежемороженая плазма не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии, так как не стандартизирована по количеству ингибитора С1-эстеразы и компонентов, потенциально способных вызвать АО у пациента с НАО. Введение плазмы сопряжено с риском передачи трансмиссивных инфекций, а также развития большого числа нежелательных реакций (в том числе анафилактического шока).

Пациентам с НАО I и II типов не рекомендуется назначение транексамовой кислоты и даназола для купирования острых АО.

Пациентам с НАО I и II типов настоятельно не рекомендуется назначение сГКС, эпинефрина, антигистаминных препаратов для системного применения для купирования симптомов НАО.

Пациентам с НАО АО в области гортани при нарастании АО или неэффективности проводимой терапии настоятельно рекомендуется госпитализация в отделение оториноларингологии или реанимационное отделение с целью создания условий для проведения реанимационных мероприятий.

Пациентам с НАО с АО в области гортани при неэффективности проводимой терапии и признаках нарастающей обструкции дыхательных путей рекомендуется раннее проведение коникотомии/наложение трахеостомы или проведение интубации трахеи для обеспечения проходимости дыхательных путей. (Приложение Б-3).

#### **4.1 Краткосрочная профилактика**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

Пациентам с НАО I и II типов (в том числе пациентам на доклинической стадии заболевания) рекомендуется проводить краткосрочную профилактику (таблица 6, приложение Б-4) перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими

исследованиями, особенно в области дыхательных путей, верхних отделах пищеварительного тракта, для предотвращения развития АО.

*Комментарии:* прием препаратов для долгосрочной профилактики не отменяет необходимости назначения краткосрочной профилактики. НАО не может рассматриваться как противопоказание к стоматологическому/диагностическому/оперативному вмешательству, вакцинации. АО, связанные с данными процедурами, обычно возникают в течение 48 часов от момента проведения манипуляции.

**Таблица 6. Препараты, назначаемые пациентам с НАО I и II типов для краткосрочной профилактики.**

Препарат	Взрослые	Дети
Ингибитор С1-эстеразы человека	1000 МЕ в/в	С 2-х лет: 15-30 МЕ/кг массы тела в/в
Свежезамороженная плазма (только при отсутствии ингибитора С1-эстеразы человека)	400 мл в/в	10 мл/кг массы тела
Даназол	2,5-10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2-3 дня после (максимальная доза 600 мг). Если пациент уже получает долгосрочную профилактику даназолом, доза должна быть увеличена вдвое	Даназол только при отсутствии других препаратов: 2,5-10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2-3 дня после (максимальная доза 600 мг)

Пациентам с НАО I и II типов перед проведением срочных и плановых оперативных вмешательств (в том числе малых, и стоматологических манипуляций), инвазивных медицинских исследований в качестве премедикации рекомендуется внутривенное введение: препарата ингибитора С1-эстеразы человека для снижения риска развития АО после данных интервенций (дозировки смотри в таблице 6).

*Комментарии:* препарат ингибитора С1-эстеразы человека является препаратом выбора для краткосрочной профилактики. Его применение наиболее эффективно снижает риск развития АО после медицинских процедур в сравнении с другими препаратами. Ингибитор С1-эстеразы человека должен применяться для профилактической премедикации как можно ближе к началу процедуры (оптимальный период за 1-6 часов до манипуляции) (дозировки смотри в таблице 6).

Пациентам с НАО I и II типов для подготовки к плановым оперативным вмешательствам (в том числе малым, таким как стоматологические манипуляции),

инвазивным медицинским исследованиям в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы человека рекомендуется начать прием даназола (дозировки смотри в таблице 6) или увеличить дозу даназола в 2 раза от исходной (если пациент получает базисную терапию препаратом даназол) за 5-7 дней до планируемой манипуляции. Через 3-4 дня после оперативного вмешательства/инвазивного исследования рекомендуется отменить даназол или вернуться к исходной дозе базисной терапии.

*Комментарии:* у детей даназол может быть использован в качестве метода краткосрочной профилактики только если отсутствует ингибитор С1-эстеразы человека.

Пациентам с НАО I и II типов для подготовки к срочным и плановым оперативным вмешательствам (в том числе малым, такими как стоматологические манипуляции), инвазивным медицинским исследованиям в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы и даназола рекомендуется вводить свежемороженную плазму (дозировки смотри в таблице 6).

Пациентам с НАО I и II типов с целью подготовки к любым инвазивным медицинским вмешательствам не рекомендуется вводить сГКС и антигистаминные препараты для системного применения для профилактики развития симптомов НАО.

Всем пациентам с НАО I и II типов (включая пациентов на доклинической стадии), проходящих любые инвазивные медицинские вмешательства, рекомендуется обеспечить препаратами для купирования не менее 2-х атак: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека.

*Комментарии:* Любая профилактическая премедикация не исключает развития «прорывных» приступов, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением, при этом должно быть доступно проведение терапии, направленной на купирование приступа.

Доказательной базы о необходимости и эффективности краткосрочной профилактики у пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ нет.

#### **4.2 Долгосрочная профилактика**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

Основная задача долгосрочной профилактики – уменьшение частоты и интенсивности атак НАО и минимизация влияния заболевания на повседневную активность пациента. Терапию рекомендуется индивидуализировать в зависимости от особенностей течения, наличия противопоказаний, технических возможностей для получения той или иной терапии. Четыре группы препаратов рекомендовано использовать для долгосрочной профилактики НАО I, II типа (таблица 7): ланаделумаб, ингибитор С1-эстеразы человека для внутривенного введения, даназол, транексамовая кислота, прогестагены.

**Таблица 7. Препараты, назначаемые пациентам с НАО I и II типов для долгосрочной профилактики.**

Препарат	Взрослые	Дети
Ланаделумаб	300 мг 1 раз в 2 недели (доза может быть снижена до 1 раза в 4 недели)	С 12 лет: 300 мг 1 раз в 2 недели (доза может быть снижена до 1 раза в 4 недели)
Ингибитор С1-эстеразы человека для подкожного введения	60 МЕ/кг массы тела два раза в неделю (каждые 3-4 дня).	С 12 лет: 60 МЕ/кг массы тела два раза в неделю (каждые 3-4 дня).
Ингибитор С1-эстеразы для внутривенного введения	500-3000 МЕ в/в 2 раза в неделю	С 2-х лет: 20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю
Даназол	100 мг через 1 день – 600 мг/сутки	только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру 2,5 мг/кг массы тела (максимальная однократная доза 200мг)
Транексамовая кислота	30-50 мг/кг массы тела, разделенных на 4 приема (до 6 г)	Старше 3-х лет: 20-40 мг/кг массы тела, разделенных на 4 приема
Прогестагены	Только для женщин детородного возраста. Согласно инструкции к конкретному препарату	Не применяются

Решение о назначении долгосрочной профилактики принимают на основании анализа индивидуальных параметров пациента: оценки частоты и тяжести АО, наличия коморбидной патологии, при недостаточном эффекте препаратов для купирования АО, в случаях ограниченного доступа к средствам купирования АО, с учетом предпочтений пациента и его навыков применения лекарственных препаратов для лечения НАО.

Дополнительным инструментом оценки потребности пациента в проведении долгосрочной профилактики является анализ уровня качества жизни.

Выбор препарата для долгосрочной профилактики должен быть персонализированным, основан на индивидуальной эффективности и доступности конкретного лекарственного препарата. При выборе препарата следует учитывать особенности пациента (возраст, пол, для женщин – фактор кормления, наличие беременности).

У пациентов, получающих постоянно препараты долгосрочной профилактики, необходимо регулярно оценивать эффективность и безопасность терапии, по показаниям – пересматривать дозу и/или интервалы лечения в соответствии с клиническим ответом.

Все пациенты, получающие долгосрочную профилактику, также должны иметь доступ к лекарствам для купирования АО.

### **Критерии назначения долгосрочной профилактики у детей и взрослых.**

**Основные** (для назначения долгосрочной профилактики достаточно наличие одного критерия):

- Наличие значительного отека в области лица-шеи, особенно с нарушением проходимости дыхательных путей (2 и более в течение последних 3-х месяцев).
- Наличие абдоминальных атак (2 и более в течение последних 3-х месяцев).
- Наличие сочетания различных типов жизнеугрожающих атак (например, лицо-шея и абдоминальные атаки) (2 и более в течение последних 3-х месяцев).
- Наличие выраженных периферических отеков, мешающих обычной жизненной активности или периферических отеков с выраженным болевым синдромом (2 и более ежемесячно на протяжении не менее 3-х месяцев или не менее 6-ти за последние 3 месяца).

**Дополнительные** (для назначения долгосрочной профилактики достаточно наличие одного критерия):

- Отсутствие ответа и/или наличие побочных эффектов от препаратов для купирования, не позволяющие использовать их для купирования острых атак.
- Наличие в течение года госпитализации по экстренным показаниям в связи с атаками, несмотря на использование препаратов неотложной помощи в домашних условиях.

Рекомендуется всем пациентам с НАО I и II типов оценивать необходимость назначения препаратов для долгосрочной профилактики на каждом визите.

*Комментарии:* в качестве дополнительного инструмента для оценки степени тяжести течения заболевания у взрослых могут быть использованы опросники активности ангиоотеков (AAS28, AECT), а также опросник по качеству жизни AEQoL в некоторых случаях может быть целесообразно назначение препаратов для долгосрочной профилактики на короткие периоды воздействия триггерного фактора, которое ухудшает течение заболевания (сессия, переезд, инфекционные заболевания).

Взрослым пациентам и детям старше 12 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение ланаделумаба для профилактики АО.

*Комментарии:* рекомендуемая начальная доза составляет 300 мг 1 раз/2 нед. Пациентам, у которых на фоне терапии стабильно отсутствуют приступы, доза ланаделумаба может быть снижена до 300 мг 1 раз/4 нед. Режим введения ланаделумаба может быть пересмотрен в сторону уменьшения после достижения стабильного состояния. Учитывая высокий профиль эффективности/безопасности, подкожный способ введения препарата, ланаделумаб - препарат первой линии для терапии пациентов старше 12 лет при тяжёлом течении НАО.

Детям старше 12 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение ингибитора С1-эстеразы человека для подкожного введения для профилактики АО.

Взрослым пациентам и детям старше двух лет при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение ингибитора С1-эстеразы для внутривенного введения для профилактики АО (таблица 6).

*Комментарии:* для достижения желаемого эффекта дозу рекомендуется адаптировать к индивидуальным потребностям пациента. Препарат необходимо вводить не реже, чем 2 раза в неделю, так как период полувыведения составляет 48 часов.

Детям старше 12 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение препаратов для подкожного введения (ланаделумаба или ингибитора С1-эстеразы человека) для профилактики АО в качестве препаратов первой линии.

Взрослым пациентам и детям с I и II типа при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение транексамовой кислоты для профилактики развития АО (дозировки смотри в таблице 7).

*Комментарии:* транексамовая кислота имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с даназолом, однако в качестве долгосрочной профилактики НАО эффективны только у небольшого числа пациентов. Учитывая возможное влияние антифибринолитических средств (транексамовая кислота) на свертывающую систему крови, всем пациентам, получающим антифибринолитические средства в качестве долгосрочной профилактики, рекомендуется пройти обследование на наличие противопоказаний к приему данной группы препаратов.

Пациенткам в возрасте от 18 до 45 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение прогестагенов для долгосрочной профилактики АО (дозировки смотри в таблице 7).

*Комментарии:* назначение прогестагенов возможно только после консультации врача-гинеколога. Прогестагены оказывают положительный эффект на течение заболевания вплоть до полного отсутствия АО без необходимости приема других препаратов более, чем в 60% случаев (а при приеме прогестагенов с выраженным антигонадотропным эффектом – более чем в 80% случаев). Препаратами выбора являются прогестагены в виде монопрепаратов (так как прием препаратов, содержащих эстрогены пациентам с НАО запрещен). Необходимо динамическое наблюдение гинеколога на весь период проведения лечения прогестагенами.

Взрослым пациентам с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение даназола (дозировки смотри в таблице 7) для профилактики развития АО.

*Комментарии:* даназол назначают в стартовой дозе 200-600 мг в сутки, а затем постепенно снижают дозу до минимальной необходимой для отсутствия клинических проявлений заболевания. Возможна альтернативная схема: начало терапии с небольшой дозы препарата с постепенным увеличением. В любом случае необходимо выявить и применять наименьшую эффективную дозу, что позволяет снизить риск развития побочных эффектов. Даназол не следует назначать в качестве препарата первой линии женщинам детородного возраста.

Пациентам, получающим даназол в качестве долгосрочной профилактики, перед началом терапии и на протяжении всего периода приема препарата рекомендуется проведение регулярных обследований для оценки наличия противопоказаний и контроля побочных эффектов.

Всем пациентам с НАО I и II типа рекомендуется оценивать эффективность подобранной терапии на каждом визите не реже 1 раза в 3 месяца для оптимизации терапии для коррекции дозы и/или интервала введения препарата и для оценки побочных эффектов от терапии.

Всем пациентам с НАО I и II типа не рекомендуется прерывать прием препаратов для долгосрочной профилактики на время введения препаратов для купирования АО и краткосрочной профилактики для достижения лучшего контроля над активностью заболевания.

Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется использование транексамовой кислоты для долгосрочной профилактики развития АО.

*Комментарии:* у пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ транексамовая кислота более эффективна, чем у пациентов с НАО I и II типа. Рекомендуемая дозировка от 1,5 до 4 г/сутки.

#### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

<b>№</b>	<b>Критерии качества</b>	<b>Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД)</b>	<b>Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР)</b>
<b>1</b>	Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется использование ланаделумаба для долгосрочной профилактики развития АО	<b>4</b>	<b>C</b>
<b>2</b>	Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека для долгосрочной профилактики развития АО	<b>4</b>	<b>C</b>
<b>3</b>	Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется использование даназол для долгосрочной профилактики развития АО	<b>4</b>	<b>C</b>
<b>4</b>	Пациенткам в возрасте от 18 до 45 лет с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется использование прогестагенов для профилактики развития АО	<b>4</b>	<b>C</b>
<b>5</b>	Пациентам с НАО I и II типа и пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ не рекомендуется использование антигистаминных препаратов для системного применения и сГКС для долгосрочной профилактики	<b>4</b>	<b>C</b>

#### **5. Тактика лечения на стационарном уровне:**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

##### **5.1 Показания к плановой госпитализации**

При неэффективности проводимой терапии, пациентам с тяжелым течением НАО показана госпитализация в стационар для коррекции тактики лечения и определения индивидуальной дозы.

##### **5.2 Показания к экстренной госпитализации**

- 1) Наличие признаков компрессии дыхательных путей;
- 2) Тяжелая абдоминальная атака;
- 3) Отсутствие или недостаточный эффект амбулаторного лечения при тяжелом АО или АО жизнеугрожающей локализации.

### **5.3 Показания к выписке пациента из стационара**

- 1) Купирование АО;
- 2) Подбор адекватной эффективной терапии.

#### **Критерии оценки качества медицинской помощи**

Критерии оценки качества первичной медико-санитарной помощи взрослым и детям при наследственном ангиоотеке (коды по МКБ - 10: D84.1):

<b>№ п/п</b>	<b>Критерии оценки качества</b>	<b>Оценка выполнения</b>
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный пациента с подозрением на НАО с обязательным назначением комплекса для диагностики наследственного ангионевротического отека (дефектов системе комплемента)	Да/Нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-анестезиолога-реаниматолога первичный и/или осмотр врачом скорой медицинской помощи (врачом-специалистом) при оказании скорой медицинской помощи (при отеке верхних дыхательных путей)	Да/Нет
3	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-детского хирурга при выраженной абдоминальной атаке и отсутствии эффекта от использования препаратов для купирования атак при НАО	Да/Нет
4	Проведена терапия икатибантом и/или ингибитором С1-эстеразы человека или свежемороженой плазмой (при отсутствии данных препаратов и при отсутствии медицинских противопоказаний) пациенту установленным диагнозом НАО при АО, способном привести к асфиксии, абдоминальной атаке и периферическом АО, сопряженными с риском развития осложнений	Да/Нет

5	Назначена краткосрочная профилактика ингибитором С1-эстеразы человека или свежезамороженной плазмой, или даназолом (при наследственном ангиотеке I и II типов (в том числе на доклинической стадии), при хирургическом вмешательстве или иных инвазивных медицинских вмешательствах и при отсутствии медицинских противопоказаний) пациенту установленным диагнозом НАО	Да/Нет
6	Пациент с НАО (в том числе на доклинической стадии) был обеспечен препаратами для купирования не менее, чем двух атак: икатибант и/или ингибитор С1-эстеразы человека	Да/Нет
7	Пациентка с НАО на период беременности и родов была обеспечена ингибитором С1-эстеразы человека	Да/Нет
8	Пациенту с НАО, получающему терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащими выполнена отмена этих препаратов	Да/Нет
9	Пациент с АО в области гортани при нарастании отёка или неэффективности проводимой терапии госпитализирован в отделение оториноларингологии или реанимационное отделение	Да/Нет
10	Пациенту выполнено определение основных групп крови по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор) (при диагностике)	Да/Нет

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи взрослым и детям при наследственном ангиоотеке (коды по МКБ - 10: D84.1)

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
-------	--------------------------	-------------------

1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный	Да/Нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога или врача-анестезиолога-реаниматолога (при отеке верхних дыхательных путей)	Да/Нет
3	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-детского хирурга (при выраженной абдоминальной атаке)	Да/Нет
4	Проведена терапия икатибантом и/или ингибитором С1-эстеразы человека или свежемороженой плазмой (при отсутствии данных препаратов) не позднее 30 мин от момента госпитализации пациента (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний)	Да/Нет
5	Выполнена коникотомия или наложение трахеостомы или интубация трахеи при угрожающей жизни компрессии дыхательных путей и при неэффективности лекарственной терапии	Да/Нет
6	Проведена краткосрочная профилактика ингибитором С1-эстеразы человека или свежемороженой плазмой или даназолом перед хирургическим вмешательством или иным инвазивным медицинском вмешательстве (при наследственном ангиотекке I и II типов в том числе пациентам на доклинической стадии)	Да/Нет
7	Пациенту с НАО, получающему терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащими выполнена отмена этих препаратов	Да/Нет
8	Проведено УЗИ и/или КТ органов брюшной полости пациенту при абдоминальной атаке и отсутствии эффекта от проводимой терапии препаратами для купирования отеков.	Да/Нет

**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ  
МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПО  
НОЗОЛОГИИ «НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОТЕК»**

## 2. ВВЕДЕНИЕ

### Наследственный ангиоотёк (НАО)

В настоящем протоколе, предназначенном для специалистов, оказывающих помощь больным с НАО, приведены доступные к настоящему дню клинические доказательства, моменты надлежащей практики, а также мнения экспертов. Была проведена адаптация к местным условиям, были учтены особенности доступности лекарственных препаратов к применению у больных с НАО.

Основным требованием при разработке протокола, включившего данные, основанные на лучшем мировом опыте, было использование материалов лучших руководств по данной теме, а также методологии строго отбора научных данных при формировании рекомендаций как Российской ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), Белорусская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (БААКА), Европейская академия аллергологов и клинических иммунологов (ЕААСИ), Всемирная аллергологическая организация (WAO).

#### Определение

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

Наследственный ангиоотёк (НАО) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде АО кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина (БК).

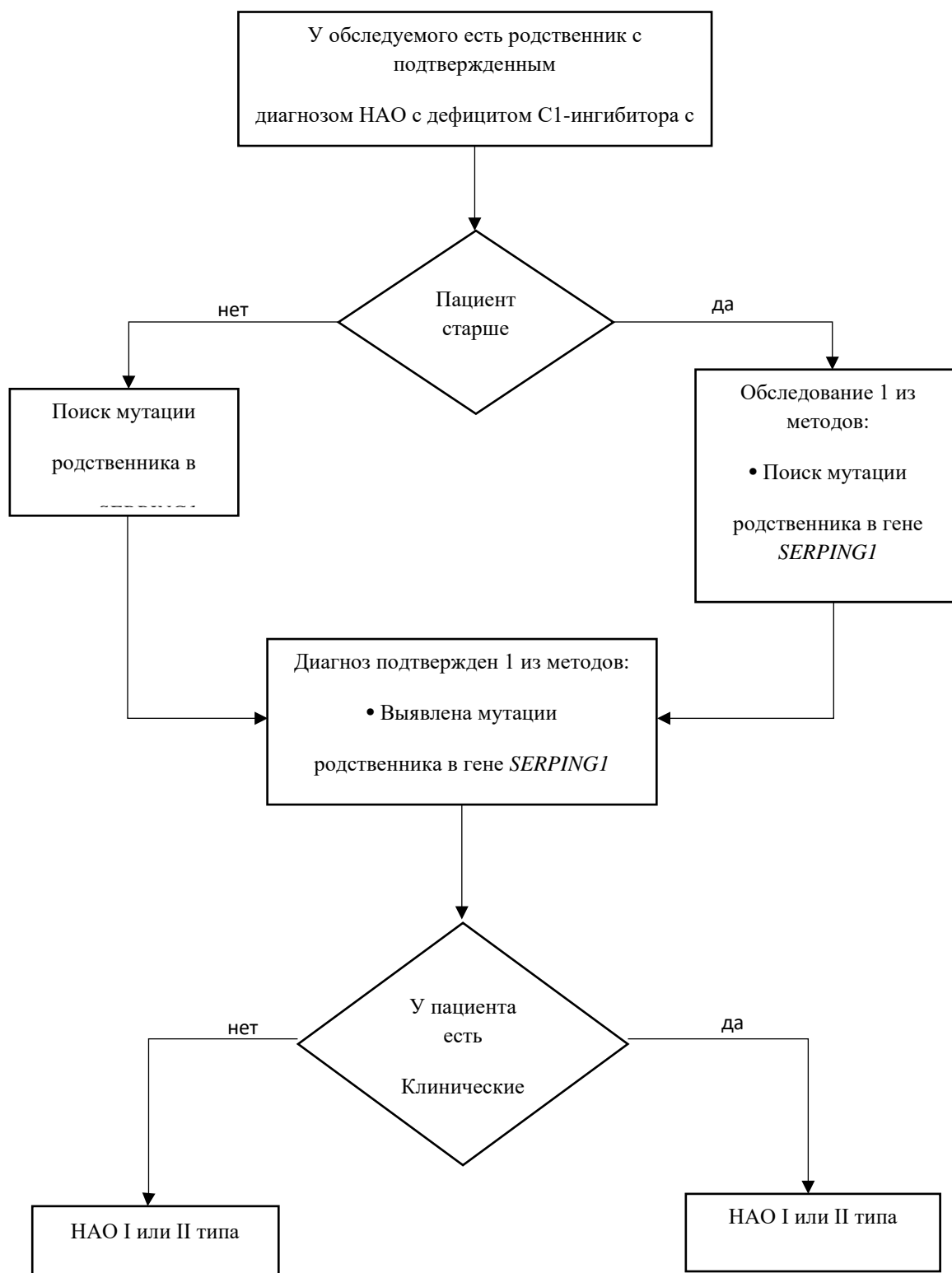
Характерными особенностями АО при НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения кортикостероидами для системного применения (сГКС) и антигистаминными препаратами для системного применения. НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений.

Начало истории наследственного ангиоотека положил немецкий врач-терапевт и хирург, автор большого числа открытий и новшеств в области медицины Генрих Иренеус Квинке (нем. Heinrich Irenaeus Quincke;). В те времена болезнь именовали Отёком Квинке. В первых описаниях заболевание называют ещё Наследственным ангионевротическим отёком. В настоящее время болезнь известна, как Наследственный ангиоотёк.

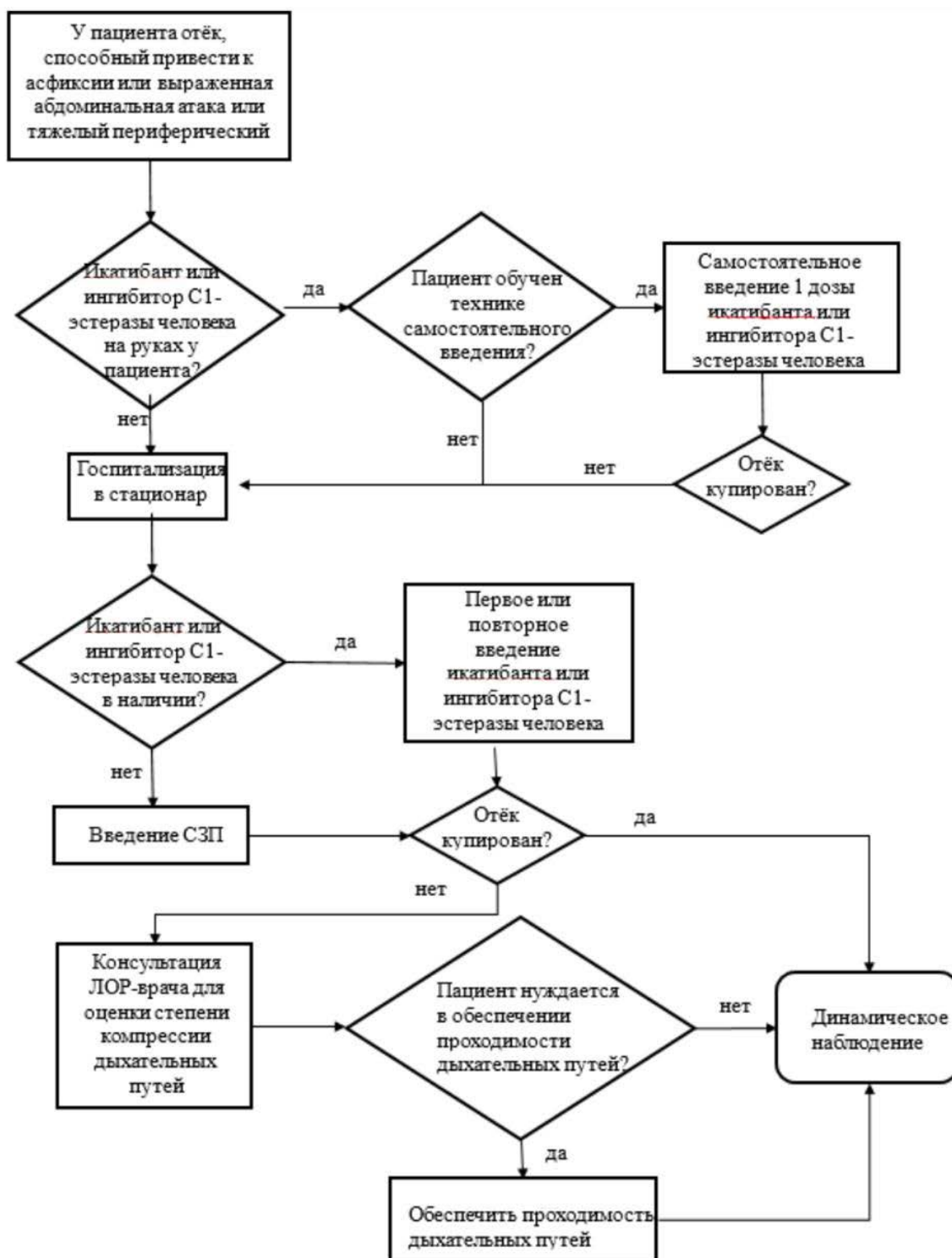
#### 4.3 Алгоритмы действий врача

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

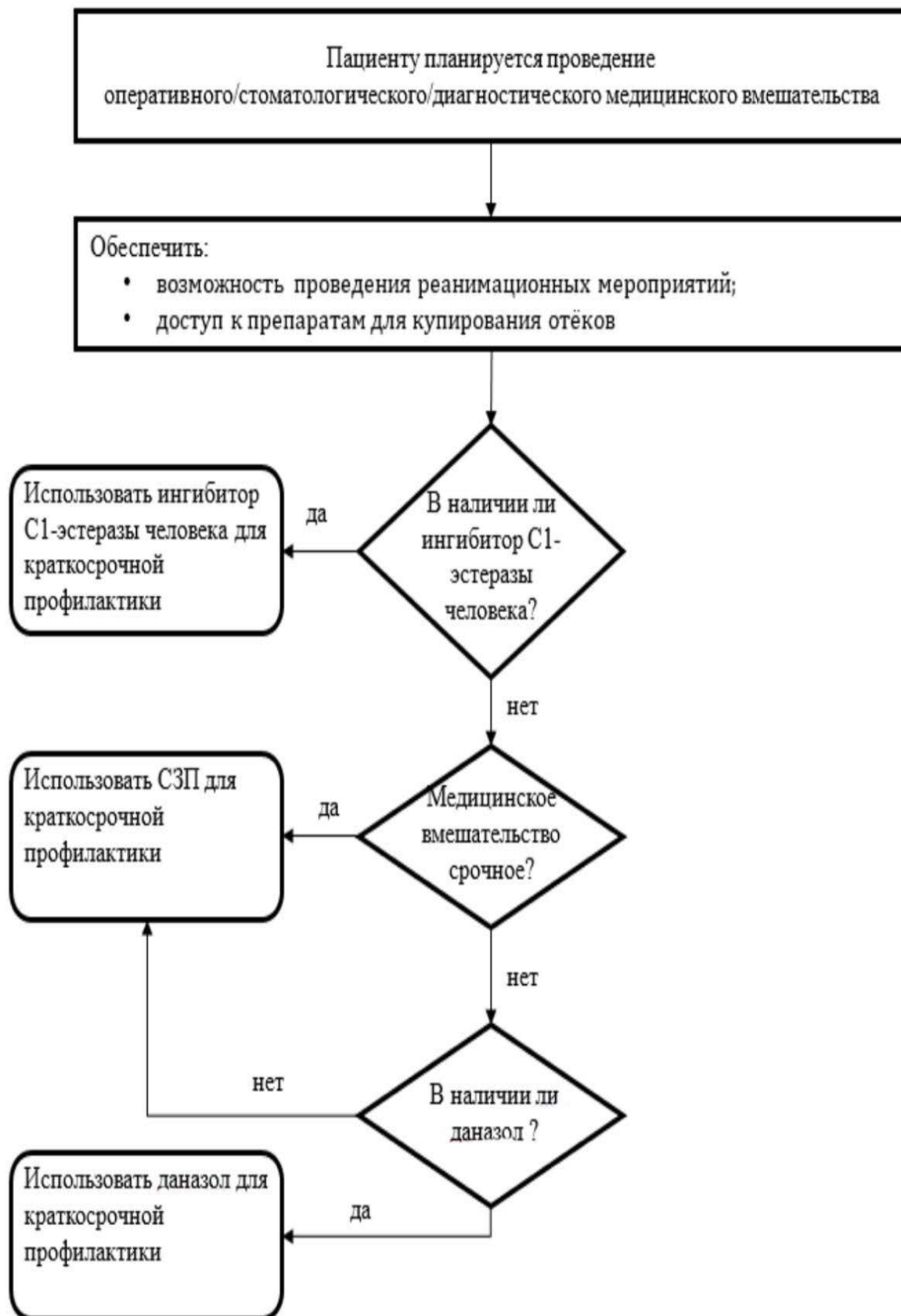
### Алгоритм диагностики НАО I и II типов у родственников пациента.



## Алгоритм купирования атаки у пациента с установленным диагнозом НАО



**Алгоритм краткосрочной профилактики у пациентов с установленным диагнозом  
НАО I или II типов**



**НАЦИОНАЛЬНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ПО  
ПРОФИЛАКТИКЕ И РЕАБИЛИТАЦИИ ПО  
НОЗОЛОГИИ «НАСЛЕДСТВЕННЫЙ АНГИОТЕК»**

## **Реабилитация .**

<https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/rehabilitation>

Реабилитация определяется как «комплекс мероприятий, направленных на восстановление функциональных возможностей человека и снижение уровня инвалидности у лиц с нарушениями здоровья с учетом условий их проживания».

Другими словами, реабилитация направлена на то, чтобы помочь детям, взрослым или пожилым людям быть как можно более автономными в повседневной жизни и дать им возможность получать образование, работать и заниматься досугом, а также выполнять важные социальные функции, такие как забота о семье. В этих целях с человеком и его семьей проводится работа по лечению сопутствующих заболеваний и устранению их симптомов, изменению условий проживания для более полного удовлетворения их потребностей с использованием ассистивных технологий, обучения навыкам оказания самопомощи и адаптации задач, с тем чтобы они могли выполняться более безопасно и без посторонней помощи. Эти стратегии, осуществляемые в комплексе, могут помочь человеку преодолеть трудности, связанные с когнитивными нарушениями, расстройствами зрения и слуха, трудностями в коммуникации, приеме пищи или передвижении.

На том или ином этапе жизни услуги по реабилитации могут оказаться необходимыми любому человеку в результате травмы, хирургического вмешательства, заболевания или иных нарушений здоровья, а также в силу возрастного снижения функциональных возможностей. Услуги по реабилитации в высокой степени индивидуальны, и это означает, что выбор мер вмешательства должен осуществляться с учетом целей и предпочтений пациента. Услуги по реабилитации могут предоставляться в самых разных условиях – в стационарном учреждении, поликлинике, при проведении амбулаторной физиотерапии и трудотерапии, а также в общественных местах, на дому, в школах или по месту работы.

В оказании реабилитационных услуг участвуют работники здравоохранения самого разного профиля, в том числе физиотерапевты, специалисты по трудотерапии, логопеды и аудиологи, ортотисты и протезисты, клинические психологи, врачи-реабилитологи и медицинские сестры. Важную роль в реабилитации могут играть также многие другие медицинские работники, такие как врачи общего профиля, хирурги и работники общественного здравоохранения.

### **Профилактика наследственных ангиотёков.**

Профи́лактика (др.-греч. prophylaktikos — предохранительный) — комплекс различного рода мероприятий, направленных на предупреждение какого-либо явления и/или устранение факторов риска.

Профилактическое здравоохранение (профилактическая медицина или профилактика) подразумевает под собой комплекс мер, направленных на предотвращение развития заболеваний, в отличие от их лечения болезней.

Подобно тому, как здоровье охватывает различные физические и психические состояния, так и на болезнь и нетрудоспособность влияют факторы окружающей среды, генетическая предрасположенность, возбудители заболеваний и образ жизни. Здоровье, болезнь и нетрудоспособность — это динамические процессы, которые развиваются еще до того, как индивиды понимают, что они поражены.

Профилактика заболеваний базируется на мероприятиях, которые могут быть классифицированы как первичные, вторичные и третичные меры профилактики.

**Профилактические мероприятия** — важнейшая составляющая системы здравоохранения, направленная на формирование у населения медико-социальной активности и мотивации на здоровый образ жизни.

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

В зависимости от состояния здоровья, наличия факторов риска заболевания или выраженной патологии можно рассмотреть 3 вида профилактики.

**Первичная профилактика** — система мер предупреждения возникновения и воздействия факторов риска развития заболеваний (дезинсекция, вакцинация, рациональный режим труда и отдыха, рациональное качественное питание, физическая активность, охрана окружающей среды). Ряд мероприятий первичной профилактики может осуществляться в масштабах государства. Предотвращение болезней и создание хорошего самочувствия продлевает продолжительность нашей жизни. Мероприятия по укреплению здоровья не нацелены на конкретное заболевание или состояние, а способствуют укреплению здоровья. С другой стороны, особая защита нацелена на тип или группу заболеваний и дополняет цели укрепления здоровья.

Основные принципы первичной профилактики: 1) непрерывность профилактических мероприятий (на протяжении всей жизни, начиная ещё в антенатальном периоде); 2) дифференцированный характер профилактических мероприятий; 3) массовость профилактики; 4) научность профилактики; 5) комплексность профилактических мер (участие в профилактике лечебных учреждений, органов власти, общественных организаций, населения)

**Вторичная профилактика** — комплекс мероприятий, направленных на устранение выраженных факторов риска, которые при определенных условиях (стресс, ослабление иммунитета, чрезмерные нагрузки на любые другие функциональные системы организма)

могут привести к возникновению, обострению и рецидиву заболевания. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики является диспансеризация как комплексный метод раннего выявления заболеваний, динамического наблюдения, направленного лечения, рационального последовательного оздоровления.

Некоторые специалисты-профилактикологи предлагают термин **«третичная профилактика»** как комплекс мероприятий по реабилитации больных, утративших возможность полноценной жизнедеятельности. Третичная профилактика имеет целью социальную (формирование уверенности в собственной социальной пригодности), трудовую (возможность восстановления трудовых навыков), психологическую (восстановление поведенческой активности) и медицинскую (восстановление функций органов и систем организма) реабилитацию

### ***3 Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики***

**[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)**

Семьям с НАО I и II типа и НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется проведение консультации врача-генетика с целью получения информации о планировании семьи [56,144].

*Комментарии:* у пациентов с НАО I и II типа вероятность рождения ребенка с подобным заболеванием составляет 50% [144]. В семьях пациентов с НАО I и II типа и НАО без дефицита С1-ИНГ с выявленной патогенной мутацией в одном из генов возможно проведение пренатальной диагностики с целью выявления генетического дефекта плода и решения вопроса о продолжении беременности, также возможно проведение преимплантационной диагностики. Молекулярно-генетический поиск специфической мутации проводится в клетках из образца ворсин хориона, взятого после 10-й недели беременности или из образца околоплодных вод, после 15 недели беременности.

Рекомендуется информировать пациентов с НАО о всех возможных триггерах заболевания с целью максимального ограничения их воздействия.

Всем пациентам с НАО не рекомендуется использование препаратов из группы ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с целью предотвращения провокации АО. *Комментарии:* препараты из данных групп приводят к накоплению брадикинина, поэтому могут служить факторами, утяжеляющими течение заболевания и явиться триггерами развития фатальных атак.

Всем пациентам с НАО I и II типа и с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ не рекомендуется использование препаратов, содержащих эстрогены в связи с риском возникновения жизнеугрожающих АО.

*Комментарии:* У 80 % пациенток с НАО наблюдается ухудшение течения заболевания на фоне приема препаратов, содержащих эстрогены (включая комбинированные препараты). Необходимо заменить препарат, содержащий эстроген, на препарат, содержащий прогестаген.

Всем пациентам с НАО рекомендуется проведение вакцинации в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок для профилактики вакциноуправляемых инфекций [1].

Всем пациентам с НАО рекомендуется проведение вакцинации от гепатита В для снижения риска заражения этими заболеваниями в результате трансмиссии этих инфекций с препаратами крови (в особенности свежезамороженной плазмы) [1].

#### **Приложение 1. Информация для пациентов**

[https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)

**Наследственный ангиоотёк (НАО)** – редкое заболевание, связанное со снижением или недостаточной функциональной активностью С1 ингибитора системы комплемента человека, что приводит к развитию частых ангиоотёков различных частей тела: рук, ног, лица, брюшной полости, гортани.

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

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

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

Пациентам запрещено применение, ингибиторов АПФ/блокаторов АТ-рецепторов, препаратов, содержащих эстрогены (контрацептивов, заместительной гормональной

терапии), так как данные препараты могут привести к появлению ангиоотёков (в том числе жизнеугрожающей локализации).

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

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

## Список литературы

1. Maurer M. и др. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. Т. 73, № 8. С. 1575–1596. <https://dds.nu/wp-content/uploads/2022/03/Allergy-2022-Maurer-The-international-WAO-EAACI-guideline-for-the-management-of-hereditary-angioedema-The-2021-1-1.pdf>
2. Santacroce R. и др. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review // *J. Clin. Med.* 2021. Т. 10, № 9. С. 2023. <https://doi.org/10.3390/jcm10092023>.
3. Levi M., Cohn D.M., Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2019. Т. 3, № 1. С. 38–43. <https://doi.org/10.1002/rth2.12175>
4. Bafunno V. и др. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Т. 141, № 3. С. 1009–1017. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.020>
5. Bork K. и др. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy*. 2018. Т. 73, № 2. С. 442–450. <https://doi.org/10.1111/all.13270>
6. Veronez C.L. и др. Genetic Variation of Kallikrein-Kinin System and Related Genes in Patients With Hereditary Angioedema // *Front. Med.* 2019. Т. 6, № February. С. 1–6. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00028>
7. Bork K. и др. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioödeme, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German S // *Allergo J. Int.* 2019. Т. 28, № 1. С. 16–29. <https://doi.org/10.1007/s40629-018-0088-5>
8. Alonso M.L.O. и др. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort // *Int. J. Dermatol.* 2019. С. ijd.14676. <https://doi.org/10.1111/ijd.14676>
9. Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Т. 141, № 3. С. 884–885. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.01.015>
10. Marcelino-Rodriguez I. и др. Bradykinin-Mediated Angioedema: An Update of the Genetic Causes and the Impact of Genomics // *Front. Genet.* 2019. Т. 10. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00900>
11. Giavina-Bianchi P. и др. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis // *Clinics*. 2018. Т. 73. <https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e310>

12. Gobert D. и др. Angioedèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur : recommandations du CREAK pour le diagnostic et la prise en charge // *La Rev. Médecine Interne*. 2020. Т. 41, № 12. С. 838– 842. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2020.06.010>
13. Germenis A.E. и др. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.10.004>
14. Aygören-Pürsün E., Bork K. Hereditäres Angioödem // *Internist (Berl)*. 2019. Т. 60, № 9. С. 987– 995. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-0644-1>
15. Bork K. и др. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin // *Allergy*. 2019. Т. 74, № 12. С. 2479–2481. <https://doi.org/10.1111/all.13869>
16. Бодня О.С. и др. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: резолюция Совета экспертов. 2021. Т. 18, № 3. С. 126–130. [https://raaci.ru/dat/pdf/project\\_NAO.pdf](https://raaci.ru/dat/pdf/project_NAO.pdf)
17. Kulthanan K. и др. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change // *Health Qual. Life Outcomes*. 2019. Т. 17, № 1. С. 160. <https://doi.org/10.1186/s12955-019-1229-3>
18. Манто И.А. и др. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотеком // *Терапевтический архив*. 2021. Т. 93, № 12. С. 1498–1509. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.12.201294>
19. Busse P.J. и др. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Т. 9, № 1. С. 132-150.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.046>
20. Maurer M. и др. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update // *World Allergy Organ. J.* 2018. Т. 11. С. 5. <https://link.springer.com/article/10.1186/s40413-017-0180-1>
21. Maurer M. и др. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update // *Allergy*. 2022. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100627>
22. Farkas H., Köhalmi K.V. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years // *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2018. Т. 14, № 6. С. 447–460. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1476851>

23. Betschel S. и др. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline // Allergy, Asthma Clin. Immunol. 2019. Т. 15, № 1. С. 72. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13223-019-0376-8>
24. Betschel S. и др. Development of the Hereditary Angioedema Rapid Triage Tool // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020. Т. 8, № 1. С. 310-317.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.056>
25. Magerl M. и др. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry // Ann. Allergy, Asthma Immunol. The Authors, 2017. Т. 118, № 1. С. 110–112. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.10.006>
26. Banerji A. и др. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks // JAMA. 2018. Т. 320, № 20. С. 2108. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2716564>
27. Banerji A. и др. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study // Allergy. 2021. <https://doi.org/10.1111/all.15011>
28. Craig T. и др. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019. Т. 7, № 6. С. 1793-1802.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.054>
29. Lumry W.R. и др. Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2019. Т. 7, № 5. С. 1610-1618.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.01.021>
30. Li H.H. и др. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial // Allergy Asthma Proc. 2018. Т. 39, № 5. С. 365–370. [https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aagcd%3A5%3A7071349/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aagcd%3A131493587&crl=c&link\\_origin=scholar.google.ru](https://openurl.ebsco.com/EPDB%3Aagcd%3A5%3A7071349/detailv2?sid=ebsco%3Aplink%3Ascholar&id=ebsco%3Aagcd%3A131493587&crl=c&link_origin=scholar.google.ru)
31. Lumry W.R. и др. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. Т. 6, № 5. С. 1733- 1741.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.039>
32. Craig T. и др. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // Ann. Allergy, Asthma Immunol. Elsevier Inc., 2018. Т. 121, № 6. С. 673– 679. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.07.025>
33. Латышева Т.В. и др. Долгосрочная профилактика ангиоотёков у пациентов с НАО // Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16, № 3. С. 75–83. <https://elibrary.ru/item.asp?id=41147959>

34. Bork K. и др. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII) // *Allergy*. 2017. Т. 72, № 2. С. 320–324. <https://doi.org/10.1111/all.13076>
35. Belbézier A., Boccon-Gibod I., Bouillet L. Efficacy of lanadelumab in acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Т. 9, № 6. С. 2490–2491. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213219821001707>
36. Garcia J.F.B. и др. Use of pdC1-INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Т. 6, № 4. С. 1406–1408. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.12.022>
37. Bork K. и др. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence // *Orphanet J. Rare Dis.* 2020. Т. 15, № 1. С. 289. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13023-020-01570-x>
38. Veronez C.L. и др. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Т. 6, № 4. С. 1209-1216.e8. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.09.025>
39. Fox J. и др. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema // *Allergy Asthma Proc.* 2017. Т. 38, № 3. С. 216–221. <https://doi.org/10.2500/aap.2017.38.4038>
40. Weller K. и др. Validation of the Angioedema Control Test (АЕСТ)—A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Т. 8, № 6. С. 2050-2057.e4 <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.02.038>

Настоящий национальный клинический протокол и стандарт разработаны под руководством заместителя министра здравоохранения Баситхановой Э.И, начальника управления медицинского страхования Алмардонова Ш.К., начальника отдела разработки и внедрения клинических протоколов и стандартов Нуримовой Ш.Р., а также с организационной и практической помощью главного специалиста отдела Джумаевой Г.Т. и ведущего специалиста отдела Рахимовой Н.Ф.