

## АНГИОТЕКИ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Борисова Т.В., С.И. Сокуренок

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи  
и медицинских технологий ФМБА России*

Ангиотек – это локализованный и самоизолированный отек подкожной и подслизистой локализации, вызванный временным повышением проницаемости капилляров из-за увеличения содержания вазоактивных медиаторов. Ангиотек, протекающий без явлений крапивницы, должен рассматриваться как самостоятельное заболевание. В связи с отсутствием общепринятой классификации, диагностика представляет сложности. В настоящее время выделяют 4 вида приобретенного и 3 вида наследственного ангиотека. В данном обзоре представлены обобщенные данные по классификации и лечению ангиотек.

*Ключевые слова:* ангиотек, клиническая иммунология, дерматология, крапивница.

### CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, AND APPROACH TO TREATMENT FOR ANGIOEDEMA

Borisova T.V., Sokurenko S.I.

Angioedema is defined as localized and self-limiting edema of the subcutaneous and submucosal tissue, due to a temporary increase in vascular permeability caused by the release of vasoactive mediators. When angioedema recurs without significant wheals, the patient should be diagnosed to have angioedema as distinct disease. In the absence of the accepted classification, different types of angioedema are not uniquely identified. Four types of accuired and three types of hereditary angioedema were identified as separate forms from the analysis of literature. Here, we summarize the data and the resulting classification and treatment of angioedema.

*Key words:* angioedema, clinical immunology, dermatology, urticaria.

Ангиотек (АО) – это результат локального повышения проницаемости подслизистых и подкожных капилляров и венул, клинически характеризуется локализованным внезапно возникающим транзиторным и часто рецидивирующим отеком кожи и слизистых оболочек. Ангиотек может протекать в сочетании с явлениями крапивницы или в изолированном виде, не сопровождаясь образованием волдырей и зудом [1]. Впервые данная симптоматика была описана Генрихом Квинке, немецким терапевтом, в 1882 году и была названа им «ангионевротическим отеком». Г. Квинке был первым автором, который рассматривал ангиотек как самостоятельное заболевание. Через некоторое время (1888 г), Уильям Ослер опубликовал большую работу, посвященную заболева-

нию, которое впоследствии было названо наследственным ангиотекком (НАО). В 1963 году Дональдсон и Эванс определили, что врожденный дефицит С1-ингибитора лежит в основе заболевания, описанного Ослером. Девятью годами спустя Колдвелл с соавторами описали клинический случай ангиотека у пациента, у которого дефицит С1-ингибитора не был генетически детерминирован, а являлся следствием наличия у пациента лимфосаркомы. В последующем, исследователи патофизиологии ангиотекков определили роль брадикинина в данном заболевании, что было подтверждено эффективностью специфических антагонистов [2]. Появление в 1980 году ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), в числе побочных эффектов которых выявляли

ангиоотек, привело к значительному увеличению распространенности АО и вывело на второе место по числу госпитализаций пациентов с аллергопатологией после астмы.

Разнообразие причин и трудность диагностики создало предпосылки к созданию единой классификации АО, что и было инициировано Европейской Ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, а результаты были доложены в виде консенсуса осенью 2012 года на конгрессе ассоциации в Италии [3]. Было выделено 4 типа приобретенных ангиоотечек (ПАО) и 3 типа наследственных (НАО). В данном обзоре представлены обобщенные данные по классификации и подходу к лечению АО (блок-схема на стр. 72).

#### **Общие патогенетические сведения**

C1-ингибитор – это  $\alpha_2$ -глобулин с молекулярной массой 105 кДа, член семейства ингибиторов сериновых протеаз, к которому относятся также  $\alpha$ -антитрипсин, антитромбин III и ангиотензиноген. Ген SEPRING1, кодирующий C1-ингибитор, находится на хромосоме 11. C1-ингибитор – протеаза плазмы, продуцируемая в печени, моноцитах, мегакариобластах, фибробластах.

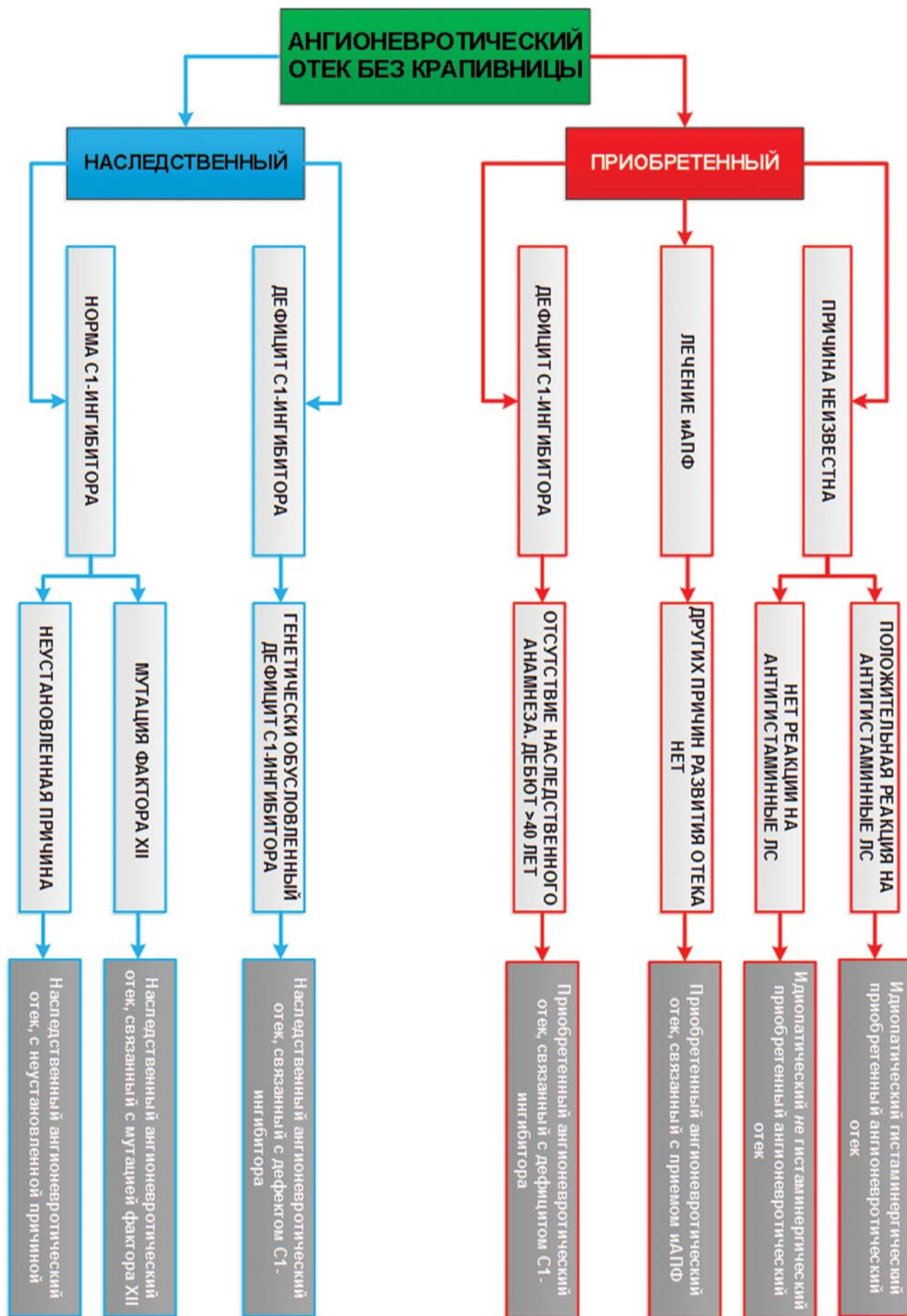
Несмотря на то, что C1-ингибитор эстеразы назван так из-за действия на 1-й компонент комплемента, белок также ингибирует компоненты фибринолитического, коагуляционного и кининового путей. В частности, C1-ингибитор инактивирует фактор Хагемана (фактор XII), активированный фактор XI, предшественник тромбопластина плазмы и калликреин, а самое главное – действие C1-ингибитора приводит к подавлению продукции брадикинина – основного медиатора, участвующего в развитии НАО, ПАО и АО, связанного с приемом иАПФ.

Во время приступа НАО происходит активация нескольких систем: контактной брадикининобразующей калликреин-кининовой системы, фактор XII-зависимого фибринолитического каскада и комплемента, преимущественно по классическому пути.

#### ***Идиопатический гистаминергический приобретенный ангиоотек***

Длительная терапия антигистаминными препаратами предотвращает рецидив АО у большого числа пациентов. Такой вид АО определяется как гистаминергический. Это подразумевает роль тучных клеток и/или базофилов

и предполагает незначительную роль брадикинина и других вазоактивных веществ в патогенезе. Содержание гистамина в сыворотке таких пациентов повышено. Симптомы аллергопатологии также присутствуют у пациентов данной группы, что обычно подтверждается положительными кожными пробами и/или значительным повышением уровня общего и/или специфических IgE. Причиной чаще всего служит прием лекарственных средств, пищевых продуктов, укусы насекомых. Также выявлена связь между инфекционными или аутоиммунными заболеваниями с АО, но, в целом, это достаточно труднодоказуемо. В одном из исследований была показана связь развития АО с дентальной гранулемой, синуситом, мочеполовой инфекцией, но достоверно установлена лишь связь обострения НАО с инфицированием *H. Pylori*. Когда исключена аллергопатология, а другая этиология не может быть достоверно идентифицирована, гистаминергический отек признается идиопатическим. У таких пациентов наблюдается выраженный эффект от приема высоких доз антигистаминных препаратов, которые назначаются ежедневно с профилактической целью. Тем не менее, причина, вызывающая высвобождение гистамина, у данной группы пациентов неизвестна. Диагностический поиск в этом случае включает в себя последовательное исключение всех причин возникновения АО и основывается на клинико-anamnestических данных. Исключается аутоиммунная и инфекционная природа заболевания, дефицит C1-ингибитора, мутация в факторе XII [1]. При высокой вероятности анафилактической природы измеряется уровень триптазы, проводятся кожные аллергопробы, определяется уровень общего и специфических Ig E. При подозрении на патологию соединительной ткани или уртикарный ангиит проводятся следующие исследования: ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, уровень C3/C4 комплемента, антитела к C1q компоненту комплемента. Выявление и санация очагов хронической инфекции иногда бывает эффективно, когда не выявляются другие причины АО. В заключении надо сказать, что идиопатические гистаминергические приобретенные ангиоотеки, являются наиболее частой формой АО. Клинические и патогенетические признаки близки к таковым при хронической рецидивирующей крапивнице. Основными препаратами для лечения являются антигистаминные препараты и ГКС.



***Идиопатический негистаминергический приобретенный ангиоотек***

При этом типе АО не выявляется наследственного анамнеза, а также нет явного ответа на антигистаминную терапию. В 1999 г. Cicardi с соавт. впервые использовал этот термин для описания группы пациентов с АО, у которых наблюдался выраженный эффект от профилактического применения транексамовой кислоты. Другая группа исследователей описала аналогичную по всем характеристикам группу пациентов и применила к данному состоянию термин «спорадические идиопатические брадикининовые ангиоотеки» [4-6]. Даже если согласиться, что брадикинин играет большую роль в патогенезе данного типа АО, нет достаточного количества экспериментальных данных, подтверждающих эту гипотезу (в исследованиях сыворотки пациентов с данным типом АО выявлялся в равной степени как повышенный, так и нормальный уровень брадикинина). Также в патогенезе данного типа АО рассматривается роль таких вазоактивных веществ как цистенил-лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов. В связи с этим, предпочтительнее использовать термин идиопатический негистаминергический приобретенный ангиоотек для описания пациентов с АО, рефрактерным к применению антигистаминных препаратов [7].

Анамнез является первым шагом в диагностике данного вида АО. Тот факт, что гистамин не является медиатором, в данном случае, подтверждается отсутствием эффекта от продолжительного приема антигистаминных препаратов, и это позволяет поставить верный диагноз даже без лабораторного обследования. Но надо иметь в виду, что диагноз идиопатического негистаминергического приобретенного ангиоотека может быть установлен только по факту неэффективности приема 4-кратной терапевтической дозы антигистаминных препаратов второго поколения (азеластин, цетиризин, дезлоратадин, эбастин, фексофенадин, левоцетиризин, лоратадин, рупатадин).

До сих пор не существует общих рекомендаций по ведению такой группы больных. Большинство авторов рекомендуют профилактическое применение транексамовой кислоты. Показано, что ежедневное применение 3 граммов транексамовой кислоты приводит к полной или частичной ремиссии. У пациентов с тромбофилией, которым противопоказана тра-

нексамовая кислота, препаратами выбора являются такие препараты для лечения идиопатической крапивницы, как циклоспорин и омализумаб. Также существуют исследования, показывающие эффективность икатибанта (антагонист брадикининовых рецепторов) [8-11]. Эффективность таких различных групп препаратов демонстрирует выраженную гетерогенность данной группы больных, что, по всей видимости, связано с разными медиаторами, вовлеченными в патогенез. Всё это требует дальнейшего изучения и выделения подгрупп для подбора более целенаправленных методов лечения и профилактики.

***Приобретенный ангиоотек, связанный с приемом иАПФ***

Ингибирование АПФ, который участвует в каскаде деактивации брадикинина, приводит к значительному увеличению содержания последнего в плазме крови. Данное осложнение гипотензивной терапии возникает в 0,5% случаев, а при приеме блокаторов ренина – лишь в 0,13%, что позволило не выделять АО, возникающие при приеме последних в отдельную группу [12].

ПАО, связанный с приемом иАПФ, возникает чаще у женщин старше 65 лет. Время возникновения симптоматики от начала терапии иАПФ варьирует от нескольких часов до нескольких лет, но более вероятен дебют симптоматики в первые недели от начала терапии. ПАО, связанный с приемом иАПФ, локализуется преимущественно на лице (губы, веки, язык, шея и верхние дыхательные пути). Также известны случаи гастроинтестинальной формы АО, приведшие к серии диагностических оперативных вмешательств на органах брюшной полости. Отек гортани, связанный с приемом иАПФ, нередко приводит к летальному исходу [13-14].

Не существует специфичных тестов для диагностики данного состояния. Диагноз устанавливается на основании отсутствия других причин АО у пациентов, принимающих иАПФ.

Основным способом профилактики является прекращение приема препаратов данной группы. Однако, как это не удивительно, это не всегда на 100% эффективно. Исследование 111 пациентов показало, что у 46% пациентов сохранялась слабовыраженная симптоматика АО, что, вероятно, может быть объяснено медленным катаболизмом брадикинина в данной когорте больных [15-16]. Назначение блокаторов ренина у этих пациентов приводило к рецидивированию симптома-

тики, а продолжение приема иАПФ значительно повышало уровень смертности от АО.

ГКС и эпинефрин малоэффективны в данной группе больных. В настоящее время изучается эффективность икатибанта (фиразира) и данные представляются очень многообещающими. Однако, в инструкцию к препарату, данный вид АО не включен и лечение проводится "off-label" [17-18].

#### **Приобретенный ангиоотек, связанный с дефицитом С1-ингибитора**

Негенетическая природа приобретенного ангиоотека, связанного с дефицитом С1-ингибитора, подразумевает отсутствие мутации в гене С1-ингибитора (SEPRING1) и анамнестических указаний на семейную историю ангиоотек.

Исследование плазмы пациентов с данным состоянием показало повышенный катаболизм С1-ингибитора и повышенное содержание брадикинина, что и приводит к АО. Лимфопролиферативные заболевания (в основном В-клеточная лимфома) зачастую являются причиной этому, и достижение ремиссии основного заболевания приводит к полному исчезновению симптомов ангиоотека. Также нередко причиной приобретенного ангиоотека, связанного с дефицитом С1-ингибитора, является выработка аутоантител (Ig G и Ig M), инактивирующих С1 ингибитор. Дебют заболевания у 94% пациентов отмечается в возрасте старше 40 лет, а в семейном анамнезе всегда отсутствуют указания на сходную симптоматику. Отек преимущественно распространяется на лицо, язык, небо и верхние дыхательные пути. Гастроинтестинальные отеки менее характерны, что отличает этот тип АО от наследственной формы. Функциональная активность С1 ингибитора в плазме ниже 50% от нормы; также обычно отмечается снижение С4 компонента комплемента. У некоторых пациентов пониженный уровень С1-ингибитора наблюдается только в острую фазу заболевания. В большинстве случаев (около 80%) отмечается снижение уровня С1q компонента комплемента и наличие анти-С1-ингибитора антител. Если клиническая и лабораторная диагностика не позволяет с уверенностью установить диагноз, прибегают к генетическому исследованию, чтобы исключить SEPRING1 мутацию, которая всегда имеется у пациентов с наследственной формой АО.

У всех пациентов с приобретенным АО, связанным с дефицитом С1 ингибитора, должны

проводиться рутинные исследования для исключения лимфопролиферативных и аутоиммунных заболеваний, которые должны включать в себя: общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой и СОЭ, С-реактивный белок, электрофорез сывороточных белков, анализ мочи на наличие легких цепей. При наличии изменений в данных анализах показана биопсия костного мозга [19].

Патогенетическим лечением в настоящее время является заместительная терапия концентратом С1-ингибитора, что приводит к купированию симптомов у большинства пациентов. Неэффективность данного лечения может объясняться чрезвычайно быстрым катаболизмом С1-ингибитора.

Симптоматическое лечение включает в себя применение антибрадикининовых препаратов (в настоящее время "off-label"). В некоторых исследованиях отмечена эффективность ритуксимаба (моноклональные антитела, обладающие специфичностью к CD20 антигену на В-лимфоцитах) [18, 20-21]. Также обсуждается применение ингибиторов калликреина (ecallantide). Препараты андрогенов и антифибринолитические препараты в настоящее время являются препаратами выбора для профилактики АО у пациентов данной группы [22-25].

#### **Наследственный АО, связанный с дефицитом С1-ингибитора**

НАО с дефицитом С1-ингибитора – крайне редкое заболевание и встречается не чаще 2% среди всех пациентов с АО, а общая распространенность в популяции 1: 10 000 - 1:100 000 человек [26].

Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу, пациенты являются гетерозиготами, то есть имеют один нормальный и один измененный ген, отвечающий за синтез и функционирование С1-ингибитора (SEPRING1 мутация на хромосоме 11) [27-28]. Мутация приводит к снижению плазменного содержания С1-ингибитора, что в свою очередь обуславливает повышение калликреина, который приводит к увеличению синтеза брадикинина. Описано 2 фенотипических варианта НАО [29]. Тип 1 характеризуется значительным снижением уровня С1 ингибитора, а при втором типе НАО уровень С1-ингибитора находится в пределах нормы или даже повышен, но его функциональные способности сильно снижены.

НАО клинически характеризуются рециди-

вирующим локальным отеком подкожной или подслизистой локализации, длящейся от 2 до 5 дней. Наиболее часто поражаются кожа, верхние дыхательные пути, желудочно-кишечный тракт. Клиническая картина очень разнообразна и варьирует от легких, практически асимптомных форм, до тяжелых, жизнеугрожающих состояний. У многих пациентов с НАО симптоматика, связанная с отеком желудочно-кишечного тракта, симулирует картину острой кишечной непроходимости, что в свою очередь приводит к многочисленным ненужным оперативным вмешательствам на органах брюшной полости [26].

Диагноз НАО обязательно должен быть подтвержден лабораторно. Отмечается снижение уровней С4 и С2 компонентов комплемента. Определение уровня С4 является основным скрининговым тестом, т.к. его уровень понижен даже в периоды ремиссии заболевания. Диагноз считается подтвержденным при снижении уровня С1 ингибитора ниже 50% от нормальных значений, однако у 15% пациентов с НАО уровень С1 ингибитора будет нормальным, таким пациентам следует проводить исследование его функциональной активности. К сожалению, ни один из этих анализов не используется в рутинной практике и проводится лишь в небольшом количестве специализированных лабораторий. Согласно рекомендациям экспертов, диагноз НАО может быть установлен при наличии снижения уровня С4 и снижении и/или функциональной недостаточности С1-ингибитора в двух анализах, проведенных с интервалом 1 - 3 месяца. Наличие этих двух критериев позволяет установить диагноз НАО с точностью 98-100%, тогда как отрицательной результат с вероятностью 96% отвергает диагноз НАО [30-31]. Генетическое исследование проводится у детей первого года жизни, когда может выявляться физиологическое снижение уровня С1-ингибитора, а также, когда диагноз НАО все же вызывает сомнения.

Лечение пациентов направлено на снижение смертности и частоты рецидивов заболевания. Несколько препаратов были протестированы в крупных исследованиях и показали свою эффективность, и в настоящее время зарегистрированы в различных странах, в том числе и в России (табл.1) [32]. После установления диагноза НАО, все пациенты должны немедленно начать получать соответствующую терапию, направленную на профилактику и купирование обострений. Пациенты должны

быть обучены проведению подкожных и внутривенных инъекций, чтобы при первых признаках развития отека ввести себе прописанный препарат. В настоящее время наиболее распространенными препаратами для профилактики и лечения НАО являются: концентрат С1-ингибитора, антифибринолитические препараты, андрогены. Показания к длительному профилактическому приему данных препаратов строго индивидуальны для каждого пациента. Очень важно проводить профилактику ангиоотечков, которые могут возникать как следствие хирургических вмешательств, стоматологических процедур, инвазивных методов исследований. Наиболее эффективным в данном случае является введение концентрата С1-ингибитора в сроки, наиболее приближенные к планируемому вмешательству [33-36].

#### ***Наследственный АО с нормальным уровнем С1-ингибитора и мутацией в гене фактора XII и НАО с невыясненной причиной***

В 1985 году была описана большая семья, в которой 5 женщин страдали от рецидивирующих ангиоотечков кожи в сочетании с эпизодами гастроинтестинального болевого синдрома и обструкции верхних дыхательных путей. К удивлению, у всех этих женщин уровень и функциональная активность С1-ингибитора была в норме. К 2000 году таких семей наблюдалось уже 10, общее число пациентов достигло 36, все они были женщинами. К 2006 году выявлено уже 20 таких семей, однако, до настоящего времени этот тип не выделен как самостоятельная нозологическая единица.

Отдельные авторы определяют его как наследственные эстрогензависимые АО, с предположительным аутосомно-доминантным или Х-сцепленным доминантным типом наследования заболевания. Некоторые исследователи выделяют группу пациентов, у которых была выявлена локализованная в 5-й хромосоме мутация в гене, кодирующем 12 фактор свертываемости крови. Наличие указанного генетического дефекта ведет к изменению его функциональной активности и, как следствие, к нарушению кининового профиля, что приводит к повышению продукции брадикинина. Отличительной особенностью болезни является зависимость симптомов от высокого уровня эстрогенов, соответственно, обострения заболевания происходят во время беременности, применении пероральных контрацептивов или замести-

тельной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома. Клинические симптомы включают в себя рецидивирующий отек кожи, преимущественно лица и конечностей (92.8%), клинику острого живота (50%), отек языка (53.6%) и верхних дыхательных путей (25.4%). В типичных случаях симптоматика длится не более 2 - 5 дней. Уртикарные высыпания совершенно нехарактерны для данной группы пациентов.

Пациенты с данным видом АО не отвечают на терапию ГКС и антигистаминными препаратами. В лечении используют икатибант, ингибитор калликреина, прогестерон, даназол и транексамовую кислоту [37-39].

### Заключение

**Вывод 1:** Диагноз АО устанавливается пациентам с рецидивирующими АО при отсутствии симптомов крапивницы.

**Вывод 2:** АО определяется как наследственный в следующих случаях:

- имеется указание на сходную симптоматику у членов семьи;
  - выявлена мутация в генах *SEPERING1* или фактора 12;
  - имеется снижение количества или функциональной активности С1-ингибитора.
- Все остальные формы АО должны считаться приобретенными.

Таким образом, в настоящее время экспертами выделяются 2 категории АО, включающие в себя 7 специфических форм.

Их характеристики представлены в таблице 2.

**Вывод 3:** классификация АО:

1. Приобретенные АО

### Литература

1. Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema; consensus report from the Hereditary Angioedema International Workgroup. *Allergy* 2014; 69: 602-16.
2. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, Malbran A, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2010; 363: 532-41.
3. Cicardi M, Bork K, Caballero T, Craig T, Li HH, Longhurst H, et al. Evidence-based recommendations for the therapeutic management of angioedema owing to hereditary C1 inhibitor deficiency: consensus report of an International Working Group. *Allergy* 2012; 67: 147-57.
4. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Different rates of autoreactivity in patients with recur-

- 1.1 Идиопатические гистаминергические ПАО
- 1.2 Идиопатические негистаминергические ПАО
- 1.3 ПАО, связанные с приемом иАПФ
- 1.4 ПАО, связанные с недостаточностью С1-ингибитора

#### 2. Наследственные АО

- 2.1 НАО с недостаточностью С1-ингибитора
- 2.2 НАО с мутацией фактора XII
- 2.3 НАО с невыясненной причиной

**Вывод 4:** Все специфические препараты разрешены лишь для лечения НАО, связанного с недостаточностью С1-ингибитора, лечение других форм АО этими препаратами проводится "off label".

В таблице 3 представлены сводные данные по терапии АО.

В заключении следует отметить, что все имеющиеся знания позволяют выделить АО в отдельную нозологическую единицу, состоящую из различных форм, которые могут быть диагностированы на основании соответствующих критериев. Отсутствие крупных исследований по другим формам АО, кроме НАО, ассоциированного с недостаточностью С1-ингибитора, ограничивает использование новых лекарственных препаратов в лечении других форм АО в соответствии с критериями доказательной медицины. Все это требует проведения крупных многоцентровых исследований в группах пациентов с различными видами АО и разработке подходов к их терапии.

*Таблицы 1 - 3 представлены в виде приложений после статьи.*

rent idiopathic angioedema associated or not with wheals. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 87-91.

5. Farkas H. Current pharmacotherapy of bradykinin-mediated angioedema. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14: 571-86.

6. Rye Rasmussen EH, Bindsvlev-Jensen C, Bygum A. Angioedema-assessment and treatment. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012; 132: 2391-5.

7. Du-Thanh A, Raison-Peyron N, Drouet C, Guillot B. Efficacy of tranexamic acid in sporadic idiopathic bradykinin angioedema. *Allergy* 2010;65:793-5.

8. Colas C, Montoiro R, Fraj J, Garces M, Cubero JL, Caballero T. Nonhistaminergic idiopathic angioedema: clinical response to icatibant. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22: 520-21.

9. Del Corso I, Puxeddu I, Sardano E, Geraci S, Breggia M, Rocchi V, et al. Treatment of idiopathic nonhistaminergic angioedema with bradykinin B2 receptor antagonist icatibant. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:460-61.
10. Montinaro V, Loizzo G, Zito A, Castellano G, Gesualdo L. Successful treatment of a facial attack of angioedema with icatibant in a patient with idiopathic angioedema. *Am J Emerg Med* 2013;31:1295.
11. Sanchez-Borges M, Asero R, Ansotegui IJ, et al. Diagnosis and treatment of urticaria and angioedema: a worldwide perspective. *World Allergy Organ J* 2012;5:125-47.
12. La Corte AL, Carter AM, Rice GI, Duan QL, Rouleau GA, Adam A, et al. A functional XPNPEP2 promoter haplotype leads to reduced plasma aminopeptidase P and increased risk of ACE inhibitor-induced angioedema. *Hum Mutat* 2011;32:1326-31.
13. Toh S, Reichman ME, Houstoun M, Ross Southworth M, Ding X, Hernandez AF, et al. Comparative risk for angioedema associated with the use of drugs that target the renin-angiotensin-aldosterone system. *Arch Intern Med* 2012;172:1582-89.
14. Makani H, Messerli FH, Romero J, Wever-Pinzon O, Korniyenko A, Berrios RS, et al. Meta-analysis of randomized trials of angioedema as an adverse event of renin-angiotensin system inhibitors. *Am J Cardiol* 2012;110: 383-91.
15. Campo P, Fernandez TD, Canto G, Mayorga C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13: 337-44.
16. Benson BC, Smith C, Laczek JT. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced gastrointestinal angioedema: a case series and literature review. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 844-9.
17. Beltrami L, Zanichelli A, Zingale L, Vacchini R, Carugo S, Cicardi M. Long-term follow-up of 111 patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-related angioedema. *J Hypertens* 2011; 29: 2273-7.
18. Branellec A, Bouillet L, Javaud N, Mekinian A, Boccon-Gibod I, Blanchard-Delaunay C, et al. Acquired C1-inhibitor deficiency: 7 patients treated with rituximab. *J Clin Immunol* 2012; 32: 936-41.
19. Zuraw BL, Bernstein JA, Lang DM, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F, et al. A focused parameter update: Hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1491-3.
20. Hassan A, Amarger S, Tridon A, Ponard D, Souteyrand P, D'Incan M. Acquired angioedema responding to rituximab. *Acta Derm Venereol* 2011;91:733-4.
21. Lam D, Levy N, Nickerson J, Gruenberg D, Lansigan F. Acquired angioedema and marginal zone lymphoma. *J Clin Oncol* 2012;16:e551-e553.
22. Bygum A, Broesby-Olsen S. Rapid resolution of erythema marginatum after icatibant in acquired angioedema. *Acta Derm Venereol* 2011;91:185-186.
23. Weller K, Magerl M, Maurer M. Successful treatment of an acute attack of acquired angioedema with the bradykinin-B2-receptor antagonist icatibant. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 119-20.
24. Zanichelli A, Bova M, Coerezza A, Petraroli A, Triggiani M, Cicardi M. Icatibant treatment for acquired C1-inhibitor deficiency: a real-world observational study. *Allergy* 2012; 67: 1074-7.
25. Patel NS, Fung SM, Zanichelli A, Cicardi M, Cohn JR. Ecallantide for treatment of acute attacks of acquired C1 esterase inhibitor deficiency. *Allergy Asthma Proc* 2013; 34: 72-7.
26. Longhurst H, Cicardi M. Hereditary angio-oedema. *Lancet* 2012; 379: 474-81.
27. Lopez-Lera A, Favier B, de la Cruz RM, Garrido S, et al. A new case of homozygous C1-inhibitor deficiency suggests a role for Arg378 in the control of kinin pathway activation. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1307-10.
28. Bafunno V, Divella C, Sessa F, Tiscia GL, Castellano G, Gesualdo L et al. De novo homozygous mutation of the C1 inhibitor gene in a patient with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:748-750.
29. Lopez-Lera A, Garrido S, Roche O, Lopez-Trascasa M. SERPING1 mutations in 59 families with hereditary angioedema. *Mol Immunol* 2011;49:18-27.
30. Thelwel C, Rigsby P, Longstaff C, ISTH-SSC Subcommittee on Factor XI and Contact System. An international collaborative study to establish the WHO 1st international standards for C1-inhibitor, plasma and concentrate. *J Thromb Haemost* 2011;9:2097-2099.
31. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:308-20.
32. Craig T, Aygoren-Pursun E, Bork K, Bowen T, Boysen H, Farkas H, et al. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema. *World Allergy Organ J* 2012;5:182-199.
33. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, Penna V, Cicardi M. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients. *Allergy* 2011;66:192-6.
34. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. Risk of laryngeal edema and facial swellings after tooth extraction in patients with hereditary angioedema with and without prophylaxis with C1 inhibitor concentrate: a retrospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;112:58-64.
35. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, Szabo E, et al. Short-



term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor—a long-term survey. *Allergy* 2012;67:1586-93.

36. Grant JA, White MV, Lee HH, Fitts D, Kalfus IN, Uknis ME et al. Preprocedural administration of nanofiltered C1 esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:348-53.

37. Bork K, Wulff K, Meinke P, Wagner N, Hardt J, Witzke G. A novel mutation in the coagulation factor 12 gene in subjects with hereditary angioedema and normal

C1-inhibitor. *Clin Immunol* 2011;141:31-35.

38. Kiss N, Barabas E, Varnai K, Halasz A, Varga LA, Prohaszka Z et al. Novel duplication in the F12 gene in a patient with recurrent angioedema. *Clin Immunol* 2013;149:142-5.

39. Marcos C, Lopez Lera A, Varela S, Linares T, Alvarez-Eire MG, Lopez-Trascasa M. Clinical, biochemical, and genetic characterization of type III hereditary angioedema in 13 Northwest Spanish families. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:195-200.

*Информация об авторах:*

Сокурченко Сергей Иванович – зав. отделением аллергологии и иммунологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, д.м.н., профессор;

Борисова Татьяна Вадимовна – врач отделения аллергологии и иммунологии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России

Таблица 1

Препараты для лечения НАО, связанных с дефицитом С1-ингибитора

Название препарата	Механизм действия	Путь назначения	Показания к назначению и дозы				Побочные реакции
			Кулирование острого приступа	Длительная профилактика	Экстренная профилактика		
С1-ингибитор (Беринерт) Концентрат С1 ингибитора (препарат плазмы)	Замещение дефицитного белка	В/в	20 МЕ/кг	Не используется	Взрослые: 1000 МЕ за 1-6 часов до процедуры; дети: 15 - 30 МЕ/кг за 1-6 часов до процедуры	Редко: анафилактические реакции, тромбозы Теоретически: передача инфекционных заболеваний	
С1 – ингибитор (цебитор, Цинриз) Концентрат С1 ингибитора (препарат плазмы)	Замещение дефицитного белка	в/в	1000 МЕ + 1000 МЕ через 1 час при отсутствии эффекта	1000 МЕ каждые 3 – 4 дня	1000 МЕ за 1- 24 часа до процедуры	Редко: анафилактические реакции, тромбозы Теоретически: передача инфекционных заболеваний	
С1 – ингибитор (Руцин/Руконост) Рекомбинантный гуманизированный С1-ингибитор (получен от трансгенных кроликов)	Замещение дефицитного белка	в/в	50 Ед/кг	Не используется	Не используется	Редко: анафилактические реакции	
Икагитант (Фиразир) – синтетический пептид	Блокада брадикининовых рецепторов 2 типа	подкожно	30 мг	Не используется	Не используется	Часто: местные реакции (отек, покраснение, локальный зуд) Теоретически: ухудшение течения острого коронарного синдрома	
Экаллант (калбитор) рекомбинантный человеческий белок	Селективная блокада калликрейна	подкожно	30 мг	Не используется	Не используется	В связи с риском развития анафилактических реакций должен вводиться медицинским работником	

Таблица 1 (продолжение)

Свежезамороженная плазма	Замещение недостающего белка	в/в	Взрослым 2 единицы	Не используется	Взрослые: 2 - 4 единицы; дети: 10 мл/кг за 1 - 6 часов до процедуры	Риск трансмиссивных инфекций, гиперволемии, ухудшение АО в связи с реакцией на компоненты плазмы
Эпсилон-аминокапроновая кислота (Амкар, Эпсилон)	Ингибитор фибринолиза - ингибитор перехода плазминогена в плазмин	Перорально, внутривенно	Не используется	Взрослым: 1-3 грамма каждые 6-8 часов	Не используется	Часто: тошнота, головокружение, постуральная гипотензия, слабость, мышечные судороги. Редко: тромбоз
Транексамовая кислота (циклокапрон, трансамин, транексам) – циклический дериват эпсилонаминокaproновой кислоты	Ингибитор фибринолиза - ингибитор перехода плазминогена в плазмин	Перорально, внутривенно	Не используется	500 - 3000 мг/сутки	Не используется	Часто: тошнота, головокружение, постуральная гипотензия, слабость, мышечные судороги. Редко: тромбоз
Станозолол (Винстрол, Стромба, стромбафорт, станабол) – анаболический стероид	Анаболическое действие на С1-ингибитор	перорально	Не используется	Не более 2 мг/сутки	4 - 6 мг/сутки, разделенные на 2 - 3 приема в течение 5 дней до и 3 дней после процедуры	Часто: увеличение массы тела, вирилизация, акне, снижение либидо, мышечные боли, головные боли, депрессия, слабость, тошнота, запоры, нарушение менструального цикла, увеличение печеночных ферментов, гипертензия, изменения липидного профиля
					Взрослые: 400 - 600 мг/сутки, разделенные на 2 - 3 приема в течение 5 дней до и 3 дней после процедуры	
Оксандролон (Анавар, Оксандрин, Васороме, Анатрофилл) – анаболический стероид	Анаболическое действие на С1-ингибитор	перорально	Не используется	Не более 10 мг/сутки	Не используется	

Таблица 2

## Характеристики различных форм АО

	Приобретенный ангиоотек					Наследственный ангиоотек				
	Идиопатический гистаминергический ПАО	Идиопатический негистаминергический ПАО	ПАО, ассоциированный с приемом иАПФ	ПАО, связанный с дефицитом С1-ингибитора	ПАО, связанный с дефицитом С1-ингибитора	ПАО, связанный с дефицитом С1-ингибитора	НАО, связанный с мутацией в гене фактора XII	НАО, связанный с неизвестной причиной		
Периферический АО	+	++	+ -	++	++	+++	++	+++		
АО лица	+++	++	+++	+++	+++	++	++	++		
Абдоминальный АО	-	+	+ -	++	++	+++	+++	+++		
АО верхних дыхательных путей	+ -	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++		
Возраст дебюта	любой	Любой	> 65	> 40	< 20	< 30	< 30	< 30		
Скорость развития (часы)	< 6	12	12	24	24-36	24-36	24-36	24-36		
Продолжительность (часы)	< 24	24-48	24-48	36-72	36-72	36-72	36-72	36-72		
Половое соотношение (мужчины/женщины)	1:1	1:1	1:2	1:1	1:1	1:10	1:1	1:1		
Этническая предрасположенность	Неизвестно	Неизвестно	африканцы	нет	нет	Немцы/французы/испанцы	неизвестно	неизвестно		
Диагностические характеристики	Неизвестная этиология, антигистаминные препараты эффективны	Неизвестная этиология, антигистаминные препараты неэффективны	Дебют во время лечения иАПФ	Негенетический дефицит С1-ингибитора	Генетический дефицит С1-ингибитора	АО, ассоциированный с мутацией в гене, кодирующем фактор XII	Семейная история АО без определенного генетического маркера			

Принципы терапии ангиоотеков

Таблица 3

	Приобретенный АО					Наследственный АО		
	Идиопатический гистаминергический ПАО	Идиопатический негистаминергический ПАО	ПАО, ассоциированный с приемом иАПФ	ПАО, связанный с дефицитом C1-ингибитора	ПАО, связанный с дефицитом C1 ингибитора	НАО, связанный с дефицитом C1 ингибитора	НАО, связанный с мутацией в гене фактора XII	НАО, связанный с неизвестной причиной
Профилактический прием антигистаминных препаратов	эффективен	Не эффективен	Не эффективен	Не эффективен	Не эффективен	Не эффективен	Не эффективен	Не эффективен
Лечение препаратами C1-ингибитора в острой фазе	Не эффективен	Не эффективен	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт	Проведены контролируемые исследования, подтверждающие эффективность	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт
Профилактическое применение препаратов C1-ингибитора	Не эффективен	Не эффективен	Не применяется	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт	Проведены контролируемые исследования, подтверждающие эффективность	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт
Икарибант в острой фазе	Не эффективен	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт	Проведены контролируемые исследования, подтверждающие эффективность	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт
Экалангид в острой фазе	Не эффективен	Не эффективен	Не эффективен	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт	Проведены контролируемые исследования, подтверждающие эффективность	Не эффективен	Не эффективен
Анаболические стероиды с профилактической целью	Не эффективен	Не эффективен	Не эффективен	Не эффективен	Описан положительный опыт	Проведены контролируемые исследования, подтверждающие эффективность	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт
Антифибринолитические препараты с профилактической целью	Не эффективен	Описан положительный опыт	Не применяется	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт	Проведены контролируемые исследования, подтверждающие эффективность	Описан положительный опыт	Описан положительный опыт