

КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ АНГИООТЕКА

ГУ «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Ангиоотеки являются не только медицинской, но и социальной, и экономической проблемой. Рост заболеваемости в некоторой степени связан с возрастающим приемом ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Ангиоотек является жизнеугрожающим состоянием, поздняя диагностика, отсутствие препаратов для купирования острых приступов или краткосрочной, или долговременной профилактики, отсутствие знаний о болезни и способах ее контроля у пациента могут привести к летальному исходу. В обзоре приводится информация о классификации, диагностике, подходах к лечению и профилактике различных типов ангиоотека, основанная на результатах интернационального консенсуса по проблеме ангиоотека.

Ключевые слова: ангиоотек, с1-ингибитор, брадикинин, ангиотензинпревращающий фермент, калликреин, фактор XIIa.

L. V. Maslova

CLASSIFICATION, DIAGNOSIS, AND APPROACH TO TREATMENT FOR ANGIOEDEMA

Angioedema are not only medical but also social and economic problem. Increased incidence of some extent is associated with increased intake inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Angioedema is a life-threatening condition, late diagnosis, lack of drugs for the relief of acute attacks or short or long-term prevention, lack of knowledge about the disease and how to control the patient may lead to death. The review provides information on classification, diagnosis, approach to treatment and prevention for various types of angioedema, based on the results of the International consensus on the problem of angioedema.

Key words: angioedema, c1-inhibitor, bradykinin, angiotensin converting enzyme, kallikrein, factor XIIa.

Ангиоотек (АО) определяется как сосудистая реакция глубоких слоев дермы или подкожных/подслизистых тканей с локализованной дилатацией и повышенной проницаемостью кровеносных сосудов, приводящая к отеку тканей. Ангиоотек часто проявляется вместе с крапивницей, которая характеризуется волдырями, отеком поверхностных слоев кожи, и ангиоотек может быть самостоятельным проявлением. Если АО повторяется без значительных волдырей, у пациента диагностируется АО, как отдельное заболевание. Квинке в своем документе «ангионевротический отек» впервые определил АО, как самостоятельное заболевание. В связи с этим АО все еще часто упоминается как отек Квинке. Немного позже Osler в своей основополагающей работе «Наследственный ангионевротический отек» дал первое исчерпывающее описание АО, ставшего отдельной специфической нозологией, который позже был переименован в наследственный ангионевротический отек (НАО). В 1963 году Donaldson и Evans идентифицировали С1 ингибитор (С1-INH) дефицит как генетический дефект, лежащий в основе заболевания, описанного Ослером. Через 9 лет Caldwell и другие идентифицировали ангиоотек у пациента не с наследственным, а с приобретенным дефицитом С1-INH, связанным с сопутствующей лимфосаркомой. В последующие годы исследование АО было направлено на изучение патофизиологии

АО, связанной с С1-INH дефицитом, в итоге был выявлен брадикинин-обусловленный механизм, подтвержденный клиническим ответом на специфический антагонист. Появление в 1980 году ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые в виде побочных эффектов могли вызвать ангиоотек, изменили судьбу этого заболевания. Даже если этот побочный эффект проявлялся у <1% лиц, принимавших эти препараты, у миллионов лиц во всем мире, получающих ингибиторы АПФ, вырос риск возникновения АО, и АО стал второй причиной госпитализации (по поводу аллергических заболеваний) после астмы. В 2000 году Vork и др. описали форму НАО без С1-INH дефицита, что расширило спектр типов АО [1-3]. Таким образом, диагноз АО требует уточнения спецификации типа. В связи с этим Европейская Академия Аллергии и Клинической Иммунологии классифицировала АО. Идентифицированы как отдельные формы 4 типа приобретенных и 3 типа наследственных АО.

Приобретенный АО без волдырей:

1. Идиопатический гистаминергический (причина не идентифицирована, отвечает на антигистаминные препараты).
2. Идиопатический негистаминергический (причина не идентифицирована, не отвечает на антигистаминные препараты).

3. Связанный с приемом ингибиторов АПФ (прием ингибиторов АПФ, нет другой причины АО).

4. Связанный с дефицитом C1-INH (C1-INH дефицит, нет семейного анамнеза, начало в возрасте старше 40 лет).

Наследственный АО без волдырей:

1. Наследственный АО с C1-INH дефицитом (C1-INH дефицит, генетический C1-INH дефицит).

2. Наследственный АО с FXII (Фактор Хагемана) мутациями (нормальный C1-INH, мутация FXII).

3. Наследственный АО неизвестной природы (нормальный C1-INH, причина неизвестна).

Приобретенный идиопатический гистаминергический ангиоотек

Это самая распространенная форма ангиоотека. Длительный прием антигистаминных препаратов останавливает рецидивы заболевания у большинства пациентов, и этот отек может быть определен как гистаминергический. Когда аллергия и другие причины исключены, и этиология не может быть установлена, гистаминергический отек определяют, как идиопатический или спонтанный. Семейный анамнез не отягощен. При подозрении на анафилаксию исследуется сывороточная триптаза, проводится кожное тестирование или определение специфических IgE антител, исследуются ревматоидный фактор, антинуклеарные антитела, C3/C4 компоненты комплемента, C1q антитела, если подозревается заболевание соединительной ткани или уртикарный васкулит. Ангиоотек развивается быстро, достигая максимума через 6 часов. Страдает, в основном, лицо. Отек гастроинтестинальных и ларингеальных слизистых не зафиксирован. Нет сообщений о летальных исходах. Обострения предупреждаются антигистаминными препаратами и отвечают на кортикостероиды и эпинефрин. Препаратами базисного лечения являются антигистаминные препараты 2-го поколения (cetirizine, desloratadine, ebastine, fexofenadine, levocetirizine, bilastine, rupatadine) и кортикостероиды [4–6].

Приобретенный идиопатический негистаминергический ангиоотек

Пациенты с таким отеком не отвечают на антигистаминные препараты, но отвечают на транексамовую кислоту, назначаемую с профилактической целью. Это позволило называть эти отеки брадикинин-опосредованными. Хотя эксперты и согласны с тем, что брадикинин вовлечен в механизмы патогенеза ангиоотека, убедительного экспериментального доказательства этой гипотезы пока нет. Другими вазоактивными медиаторами являются цистиниловые лейкотриены, простагландины, фактор активации тромбоцитов. Почти у всех пациентов отмечается отек лица, абдоминальные симптомы имеют место менее чем у 30% пациентов, отек верхних дыхательных путей проявляется примерно у 35% пациентов. Симптомы беспокоят менее 48 часов, высока частота рецидивов, более половины пациентов нуждается в длительной профилактике транексамовой кислотой. Диагностика базируется на анамнезе заболевания, негативном ответе на антигистаминные препараты. Большинство данных по профилактике идиопатического негистаминергического ангиоотека относится к использованию транексамовой кислоты. Показано, что прием до 3 г в день транексамовой кислоты у 90% пациентов индуцирует полную или частичную профилактику этого отека. Для пациентов с тромбофилией альтернативными препаратами являются циклоспорин и анти-IgE антитела (omalizumab).

Приобретенный ангиоотек, связанный с приемом ингибиторов АПФ

Ингибирование АПФ, который вовлечен в процесс расщепления брадикинина до неактивных пептидов, приводит к повышению уровня брадикинина в плазме. Среди пациентов с артериальной гипертензией, принимающих ингибиторы АПФ, ангиоотек проявляется менее чем у 0,5% лиц. Этот отек чаще встречается у женщин в возрасте старше 65 лет. Ангиоотек локализуется на лице с последующим вовлечением губ, век, языка, шеи, верхних дыхательных путей. Гастроинтестинальный отек является редким. Предупреждает развитие отеков прекращение приема ингибиторов АПФ, однако, не у всех пациентов. Длительное наблюдение за пациентами показало, что после прекращения приема ингибиторов АПФ у 46% пациентов ангиоотеки продолжали рецидивировать. Возможно, это связано с тем, что у этих пациентов замедлен катаболизм брадикинина. Проведенные исследования показали, что введение препарата icatibant приводит к быстрому и полному разрешению симптомов в течение 4,5 ч. Исследуется эффективность антагониста калликрейна ecallantide. Кортикостероиды и эпинефрин неэффективны.

Приобретенный ангиоотек, связанный с дефицитом C1-INH

Этот отек не связан с мутациями в C1-INH гене (SERPING1) и не имеет семейного анамнеза. Встречается у 1: 500 000 общей популяции. Ведущая роль в патогенезе ангиоотека отводится брадикинину. У этих пациентов часто выявляются лимфопролиферативные заболевания. Причиной отека могут быть аутоантитела, нейтрализующие функцию C1-INH. Приобретенный ангиоотек, связанный с дефицитом C1-INH у 94% пациентов начинается после 40 лет. Отек чаще локализуется на лице, языке, верхних дыхательных путях, хотя может быть любой локализации. Функция C1-INH ниже 50% от нормы. Снижается и количественное содержание C1-INH, хотя у 20% пациентов оно в норме. Более 70% пациентов имеют низкие уровни C1q и анти-C1-INH антитела. Итак, у пациентов с приобретенным ангиоотеком, связанным с дефицитом C1-INH, необходимо исключить лимфопролиферативные и аутоиммунные заболевания. Необходимо исследовать общий анализ крови, С-реактивный белок, оценивать электрофорез белков сыворотки, при подозрении на злокачественную опухоль — пункция костного мозга. В лечении отека возможно использование рекомбинантного моноклонального антитела к CD20 поверхностным антигенам В лимфоцитов (rituximab). Может быть эффективной заместительная терапия C1-INH, однако ряд пациентов резистентны к этому лечению из-за экстремально быстрого катаболизма C1-INH. Эффективной терапией по требованию может быть подкожное введение антагониста брадикининового рецептора (icatibant). Андрогены менее эффективны, чем при наследственном C1-INH дефиците. Однако, антифибринолитические препараты (транексамовая кислота) более эффективны, чем при наследственном C1-INH дефиците и эксперты рекомендуют этот препарат для профилактики обострения приобретенного ангиоотека, связанного с дефицитом C1-INH [7–9].

HAO-1 с C1-INH дефицитом и HAO-2 с FXII мутациями

HAO-1 вследствие дефицита/дефекта C1-INH является редким заболеванием, им страдает примерно 1:50000 человек. Болезнь имеет аутосомно-доминантную природу. HAO 1/2 вызваны большим числом мутаций SERPING1 гена,

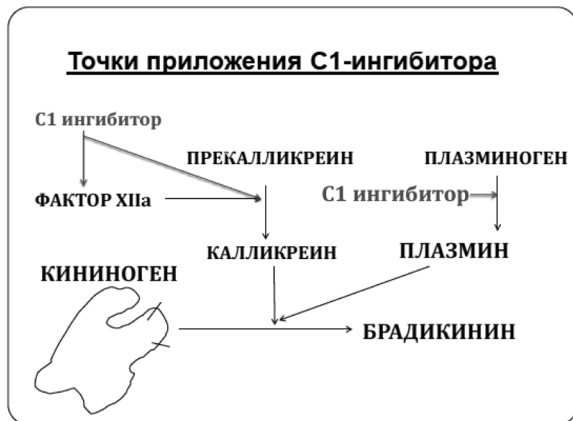


Рис. 1. Точки приложения С1-ингибитора

который кодирует C1-INH. Примерно 20–25% мутаций SERPING1 связано с этим заболеванием. C1-ингибитор является представителем суперсемейства (serpin) сериновых ингибиторных протеаз и основным ингибитором некоторых протеаз комплемента (C1r, C1s, and mannose-binding lectin—associated serine protease [MASP] 1 and 2) и контактных системных протеаз (plasma kallikrein and coagulation factor XIIa) и минорным ингибитором плазмина и фактора коагуляции XIa. Лабораторные и клинические данные убедительно свидетельствуют о том, что брадикинин (рис. 1) является основным медиатором отека при НАО 1/2.

C1-ингибитор предотвращает переход прекалликреина в калликреин, плазминогена в плазмин, активацию XII фактора свертывающей системы крови. При недостатке C1-ингибитора происходит накопление брадикинина. Брадикинин увеличивает проницаемость сосудистой стенки, вызывает экстравазацию, в конечном итоге развивается отек.

Прекалликреин и высокомолекулярный кининоген рассматриваются как комплекс двух белков, из которых кининоген является несущим протеином. Кининоген состоит из одной цепи с богатой гистидином зоной, благодаря которой он адсорбируется на отрицательно заряженной поверхности. В результате конформационно изменяется комплекс, и активный центр прекалликреина контактирует с фактором XII. Вследствие этого активируется фактор XII (образуется XIIa) и появляется калликреин. По мере диссоциации калликреина из комплекса он активирует другие иммобилизованные молекулы фактора XII. Кроме того, калликреин отщепляет от высокомолекулярного кининогена пептид брадикинин. Плазменный калликреин и фактор XII обычно блокируются C1-INH. Брадикинин оказывает ряд важных эффектов на организм человека, включая контроль гомеостаза, иммунного ответа, воспаления, сосудистого тонуса и сосудистой проницаемости. Повышение сосудистой проницаемости при ангиотеке в первую очередь опосредуется через B2 рецептор брадикинина [10–11].

НАО-3

НАО-3 (с нормальным C1-INH) — очень редкое заболевание. Симптомы подобны НАО 1/2. Причины неизвестны.

Диагностика

НАО 1/2 следует заподозрить у пациента с анамнезом рецидивирующего ангиотека, особенно, если отсутствует крапивница. Это подозрение подтверждается, когда пациент сообщает: 1) отягощенный семейный анамнез; 2) начало симптомов в детстве/подростковом возрасте; 3) рецидивирующие приступы абдоминальных болей; 4) возникновение отека верхних дыхательных путей; 5) отсутствие ответа на антигистаминные препараты, глюкокортикоиды или эпинефрин; 6) наличие продромальных признаков или симптомов, предшествующих отеку. Диагноз требует лабораторного подтверждения. У всех пациентов с подозрением на НАО 1/2 (рецидивирующий отек неизвестной причины) необходимо определить сывороточные уровни C4, C1-INH, функциональную активность C1-INH. При наличии низких уровней указанных показателей для подтверждения диагноза исследование рекомендуется повторить. Нормальные результаты должны быть подтверждены в период обострения отека. Определение C4 — самый лучший скрининговый тест и его повторное определение в период обострения ангиотека повышает вероятность правильного диагноза. Однако чувствительность и специфичность этого теста не являются абсолютными. Ложноположительными результаты могут быть у пациентов, принимающих анаболические андрогены. Измерение продукта активации C4d может предотвратить ложноотрицательные результаты. Уровни C4 снижены в период обострения ангиотека. Таким образом, определение C4 является скрининговым, однако на него нельзя полагаться в плане подтверждения или исключения НАО 1/2. В некоторых случаях определение C1q уровня может быть полезно для исключения НАО 1/2. В редких случаях секвенирование генов фактора XII может помочь в диагностике НАО. Многие пациенты с приобретенным дефицитом C1-INH имеют антитела, которые распознают и инактивируют C1-INH.

Дифференциальный диагноз

Дифференциальный диагноз НАО включает приобретенный C1-INH дефицит; ангиотек, индуцированный ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ); ангиотек, индуцированный медиаторами тучных клеток (крапивница, аллергический ангиотек) и идиопатический ангиотек. Ангиотек, индуцированный медиаторами тучной клетки, часто сопровождается крапивницей. Антигистаминные препараты, эпинефрин и глюкокортикоиды эффективны в лечении таких отеков, однако необходимы часто антигистаминные препараты в дозах, превышающих стандартные. НАО-3 имеет другие патофизиологические механизмы. У одного из 200–1000 пациентов, леченных ингибиторами АПФ, развивается ангиотек. Этот отек, в значительной степени, индуцирован брадикинином. Ангиотек вследствие приобретенного C1-INH дефицита является редким заболеванием и проявляется подобно НАО. Различием является начало болезни в более позднем возрасте (после 40 лет), основным заболеванием часто является лимфома или моноклональная гаммапатия.

Лечение НАО по требованию

Все обострения с вовлечением лица, шеи или живота являются показанием для терапии по требованию. Эту терапию необходимо начинать как можно раньше. Отек

верхних дыхательных путей может привести к асфиксии. Абдоминальные отеки болезненны. Периферические отеки кистей или стоп приводят к нарушению их функции. Все эти проявления могут быть минимизированы терапией по требованию. Каждый пациент с НАО должен получать терапию на дому и быть обученным к самостоятельному лечению, как только диагноз С1-INH дефицит подтвержден. Обострения НАО рекомендуется лечить С1-ингибитором (ecallantide или icatibant). При отсутствии последнего — введение свежей или свежезамороженной плазмы. При прогрессировании отека верхних дыхательных путей рекомендуется ранняя интубация или трахеотомия. Не рекомендуется использовать в качестве терапии по требованию оральные антифибринолитики.

Лечение С1-INH концентратом устраняет причину НАО, замещая недостающий протеин. Экзогенный С1-INH концентрат действует на те же механизмы, что и эндогенный С1-INH, инактивирует C1r, C1s и MASPs в системе комплемента, фактор XII, фактор XI и тромбин в коагуляционном каскаде, калликреин в контактной системе, tPA (tissue Plasminogen Activator) и плазмин в системе фибринолиза. В результате лечения повышаются уровни С1-INH плазмы, что способствует регуляции активации всего каскада систем, вовлеченных в продукцию брадикинина, высвобождаемого в период обострения.

Плазма-derivаты С1-INH

Плазма-derivаты С1-INH (pdC1-INH) получают из крови человека. Одна единица pdC1-INH эквивалентна содержанию С1-INH в 1 мл плазмы человека (270 mg/l). Три pdC1-INH концентрата утверждены для терапии НАО по требованию в Европе: Berinert® (CSL Behring, Germany), Cetor® (Sanquin, Netherlands) и Cinryze® (Viropharma, USA) и один в США: (Berinert®, CSL Behring, Germany). Berinert® и/или Cinryze® доступны также во многих других странах. Berinert® (20 U/kg веса тела медленно внутривенно) утвержден для лечения всех типов обострений НАО — 1/2 у взрослых, детей и новорожденных. Cetor®/Cinryze® (1000 U медленно внутривенно) показаны при всех типах обострений в возрасте 12 лет и старше.

Плазма-derivаты С1-INH получают путем отделения С1-INH от крио-обедненной плазмы человека путем адсорбции и преципитации, очистки, пастеризации и нанофильтрации. Период полураспада pdC1-INH составляет более 24 ч (Berinert®: от 32 до 47 ч; Cetor®/Cinryze®: 48±10 ч).

Рекомбинантный С1-INH

Механизм действия рекомбинантного С1-INH (rhC1-INH) идентичен действию плазма-derivатов С1-INH. Представителем rhC1-INH является только Ruconest® (Pharming, Netherlands). RhC1-INH (50 U/kg веса тела медленно внутривенно) показан для терапии по требованию при обострениях всех типов НАО у взрослых. Препарат получен из грудного молока трансгенных кроликов. Одна единица rhC1-INH соответствует средней величине С1-INH в 1 мл свежей нормальной плазмы. Период полураспада составляет 3ч. Перед началом лечения rhC1-INH пациентов необходимо обследовать на наличие IgE антител к аллергенам эпителия (перхоти) кролика.

Ингибитор калликреина

Ингибирование калликреиновой активности снижает образование брадикинина и тем самым подавляет развитие обострений НАО. Единственный коммерческий препарат, подавляющий активность калликреина — ecallantide (Kalbitor® Dyax, USA). Ecallantide (30 mg, подкожно) показан для терапии по требованию при обострении всех типов НАО у пациентов 16 лет и старше. Ecallantide — рекомбинантный протеин из 60 аминокислот с 2-часовым периодом полураспада в плазме.

Антагонист брадикининового рецептора

Брадикинин индуцирует ангиоотек, активируя брадикининовые В2 рецепторы. Блокирует эти рецепторы антагонист Icatibant (Firazyr® Shire, USA). Препарат представляет собой 10-аминокислотный синтетический пептид, являющийся специфическим и селективным конкурентным антагонистом брадикининового В2 рецептора. Icatibant (30 mg, подкожно) показан при обострениях всех типов НАО у взрослых. Период полураспада в плазме составляет от одного до двух часов. Препарат обладает хорошей переносимостью и безопасностью.

Краткосрочная/предпроцедурная профилактика

Физическая травма и эмоциональный стресс являются неизбежными последствиями хирургического вмешательства, и хорошо известны как провокаторы обострений НАО. Отеки обычно проявляются через 4–30 часов после операции, особенно после дентальной хирургии или вмешательства в полости рта. Пациенты должны быть предупреждены об опасности и иметь план лечения. Если доступно, две дозы С1-ингибитора концентрата, ecallantide или icatibant должны быть немедленно введены за 1–6 ч до процедуры. Доза варьирует от 10 до 20 U/kg веса тела или 1000 U.

Андрогены (даназол, станозолол) могут быть использованы для краткосрочной профилактики, если риск хирургической процедуры является относительно низким и, если недоступны С1-ингибитора концентраты. Использовать их рекомендуется только в случае плановой операции. Преимуществами этих препаратов является простота применения и хорошая переносимость, недостатком — более низкая эффективность в сравнении с С1-ингибитора концентратами. Не назначаются беременным (кроме последнего триместра) или кормящим женщинам. Побочные эффекты включают менструальные нарушения, эмоциональную лабильность. Для краткосрочной профилактики андрогены назначают за 5 дней до и 2 дня после операции/процедуры. Рекомендуемые дозы даназола — 2.5–10 mg/kg/день, maximum 600 mg; станозолол — 4–6 mg/день. В прошлом использовалась транексамовая кислота per os 25 mg/kg 2–3 раза в день (maximum — 3–6 г в день).

Долгосрочная профилактика НАО

Долгосрочная профилактика НАО включает в себя регулярное использование лекарственных средств для профилактики эпизодов ангиоотека у пациентов с подтвержденным НАО. С1-ингибитора концентрат или андрогены могут быть использованы для долговременной профилактики, выбор зависит от противопоказаний, побочных эф-

фектов, факторов риска побочных эффектов, переносимости, ответа на вмешательство и дозы, необходимой для контроля обострений. Плазма-derivаты C1-INH могут быть использованы для профилактики обострений НАО. В США и ЕС утверждено профилактическое использование pdC1-INH (Cinryze®) дважды в неделю. Этот препарат может применяться и по требованию, и для долговременной профилактики. C1-ингибитора концентрат, ecallantide или icatibant также могут быть использованы для долговременной профилактики. Долговременная профилактика derivатами андрогенов является эффективной, однако, опасной своими андрогенными и анаболическими эффектами. Самое главное, андрогены могут быть причиной развития гепатитов и могут влиять на уровни сывороточных липидов. Перед началом долговременной профилактики андрогенами необходимо оценить общий анализ крови, анализ мочи, уровень печеночных трансаминаз, липидный профиль, кардиальные факторы риска, выполнить ультразвуковое исследование печени. Дозы андрогенов, необходимые для контроля НАО, могут варьировать от 100 mg в день и 200 mg даназола 3 раза в день. Дозы выше 200 mg даназола в день ежедневно в течение длительного периода не рекомендуются. Дозы должны быть адекватны клиническому ответу. В период проведения профилактики и в течение 6 месяцев после прекращения приема препарата необходимо мониторировать общий анализ крови и мочи, липидный профиль, артериальное давление, ультразвуковое исследование печени [10–11].

Антифибринолитики не рекомендуются для долговременной профилактики. Тем не менее, они широко используются, особенно если противопоказаны андрогены, и могут иметь некоторый успех у небольшой части пациентов. Побочные эффекты обычно незначительные. Они включают желудочно-кишечные расстройства (могут быть снижены при приеме лекарства с пищей), миалгии и риск тромбозов. К противопоказаниям относятся тромбофилия, повышенный риск тромбоза или острый тромбоз. Рекомендуемая доза транексамовой кислоты — 30–50 mg/kg ежедневно в 2–3 приема (максимум — 6 г).

Первичная профилактика

Триггерные факторы имеют незначительные различия у детей и взрослых. Инфекции и механическая травма — наиболее частые триггерные факторы в детстве. Вакцинация может предупредить инфекционное заболевание и снизить риск возникновения АО. В более старшем возрасте, инициировать развитие ангиотека может прием ингибиторов АПФ. Раннее начало приема оральных эстрогенов также может приводить к развитию ангиотека [12–13].

Таким образом, ангиотек диагностируется, если у пациента отмечаются симптомы рецидивирующего ангиотека в отсутствие волдырей. Ангиотек можно дифференцировать на основе конкретных характеристик. В первую очередь, необходимо определить, наследственный или приобретенный это отек. Ангиотек следует рассматривать как наследственный при наличии определенных факторов риска. Такими факторами являются: 1) семейный анамнез ангиотека в пределах второй линии родства; 2) выявленная мутация SERPING1 или F12 гена в ассоциации

с ангиотеком; 3) семейный дефицит C1-ингибитора. Все остальные формы ангиотека должны рассматриваться как приобретенные. Определены 7 специфических форм ангиотека двух категорий: приобретенного и наследственного. Ангиотек должен быть диагностирован как: 1) приобретенный: 1.1 идиопатический гистаминергический приобретенный ангиотек; 1.2 идиопатический негистаминергический приобретенный ангиотек; 1.3 приобретенный ангиотек, связанный с приемом ингибиторов АПФ; 1.4 приобретенный ангиотек с дефицитом C1-ингибитора; 2) наследственный: 2.1 наследственный ангиотек с дефицитом C1-ингибитора; 2.2 наследственный ангиотек с FXII мутацией; 2.3 наследственный ангиотек неизвестной природы.

Литература

1. Bas, M. Repeat treatment with icatibant for multiple hereditary angioedema attacks: FAST-2 open-label study / M. Bas [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 68, № 11. — P. 1452–1459.
2. Boysen, H. B. Challenges of C1-Inhibitor Concentrate Self-Administration / H. B. Boysen [et al.] // *J. Int Arch Allergy Immunol.* — 2013. — 161(suppl 1). — P. 21–25.
3. Caballero, T. Current Status of Implementation of Self-Administration Training in Various Regions of Europe, Canada and the USA in the Management of Hereditary Angioedema / T. Caballero [et al.] // *J. Int Arch Allergy Immunol.* — 2013. — 161(suppl 1). — P. 10–16.
4. Charignon, D. Hereditary angioedema with F12 mutation: factors modifying the clinical phenotype / D. Charignon [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2014. — Vol. 69, № 12. — P. 1659–1665.
5. Cicardi, M. Review of Recent Guidelines and Consensus Statements on Hereditary Angioedema Therapy with Focus on Self-Administration / M. Cicardi [et al.] // *J. Int Arch Allergy Immunol.* — 2013. — 161(suppl 1). — P. 3–9.
6. Cicardi, M. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group / M. Cicardi [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2014. — Vol. 69, № 5. — P. 602–612.
7. Ertoy Karagol, H. I. Angioedema without urticaria in childhood / H. I. Ertoy Karagol [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology.* — 2013. — Vol. 24, № 7. — P. 685–690.
8. Giardino, F. Use of subcutaneous-C1 INH for acute therapy and prophylaxis of a child with HAE / F. Giardino [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology.* — 2015. — Vol. 26, № 3. — P. 296–297.
9. MacGinnite, A. J. Pediatric hereditary angioedema / A. J. MacGinnite // *Pediatric Allergy and Immunology.* — 2014. — Vol. 25. — P. 420–427.
10. Maurer, M. Practical algorithm for diagnosing patients with recurrent wheals or angioedema / M. Maurer [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 68, № 6. — P. 816 – 819.
11. Schneider, L. C1-INH concentrate for treatment of acute hereditary angioedema: a pediatric cohort from the I. M. P. A. C. T. studies / L. Schneider [et al.] // *Pediatric Allergy and Immunology.* — 2013. — Vol. 24. — P. 54–60.
12. Symons, C. Practical Approach to Self-Administration of Intravenous C1-INH Concentrate: A Nursing Perspective / C. Symons [et al.] // *J. Int Arch Allergy Immunol.* — 2013. — 161 (suppl 1). — P. 17–20.
13. Timothy, J. C. Recent Advances in Hereditary Angioedema Self-Administration Treatment: Summary of an International Hereditary Angioedema Expert Meeting / J. C. Timothy [et al.] // *J. Int Arch Allergy Immunol.* — 2013. — 161 (suppl 1). — P. 1–2.

Поступила 14.11.2016 г.