

УДК 615.218.3

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ АНГИОТЕКОВ В ПЕДИАТРИИ

Денисова А.Р.<sup>1</sup>, Пампура А.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119992, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

<sup>2</sup> ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2

**Ключевые слова:** ангиоотек, наследственный ангиоотек, дети

Ангиотеки довольно часто встречаются в детском возрасте. Эффективность ведения детей с ангиотеками определяется пониманием патогенеза заболевания и подбором персонализированной терапии. В статье представлены сведения о классификации, клинических проявлениях, диагностике и терапии как брадикинин-, так и гистаминергических ангиоотеков.

Ангиотеки (АО) довольно широко распространены в педиатрической популяции, и практически любой специалист с той или иной частотой сталкивается с данной патологией. В отечественной и мировой литературе крайне мало информации об ангиотеках у детей, поэтому в настоящей статье мы попытались восполнить данный пробел. Актуальность проблемы ведения детей с АО связана со сложностью диагностики и дифференциальной диагностики, отсутствием четких алгоритмов действий для врачей в той или иной ситуации. АО с локализацией в области верхних дыхательных путей могут привести и к фатальным последствиям. Рецидивирующее, неконтролируемое течение АО является тяжелым бременем для пациента и членов его семьи и серьезно влияет на качество жизни.

Под АО понимают внезапно возникающее локальное повышение проницаемости подслизистых и подкожных капилляров и венул, в результате чего возникает транзиторный отек кожи и слизистых оболочек различной локализации [1]. Довольно часто АО дифференцируют от других нозологий, ассоциированных с отеками различного происхождения. К сожалению, отсутствует абсолютный признак, позволяющий отличить АО от отеков,

связанных с принципиально другими причинами. Поэтому обычно используется совокупность признаков, характерных для ангиотека. Последний обычно не изъязвляется; часто несимметричный; нет отчетливого действия гравитации; цвет кожных покровов неизменный или имеет место умеренная гиперемия; обычно пациенты ощущают уплотнение, легкое онемение, зуд не типичен. Как правило, АО исчезает спонтанно, без возникновения вторичных элементов.

Достоверная информация об эпидемиологии ненаследственных АО крайне ограничена. По результатам общенационального исследования, проведенного в Дании, ненаследственный АО в течение жизни отмечается у 4,9% в общей популяции [2]; в аналогичном исследовании, проведенном в Японии, распространенность АО составляет 7,4% [3]. Данные о распространенности ненаследственных АО в детской популяции отсутствуют. К сожалению, это относится и к информации о распространенности данной патологии в РФ. Вероятно, это связано с трудностями статистического подсчета различных видов АО и отсутствием четких критериев шифрования по существующей классификации МКБ-10. Распространенность наследственного ангиотека (НАО) составляет 1:50 000 – 1:100 000 населения и не зависит ни от гендерной принадлежности, ни от расы [4]. Необходимо отметить, что АО, индуцируемые блокаторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), встречаются у детей крайне редко.

*Адрес для корреспонденции*

Денисова Анита Робертовна  
E-mail: Anita\_D@mail.ru

### Классификация ангиоотеков

В настоящее время большинство специалистов рассматривают изолированные АО как отдельную нозологию. Механизм возникновения АО связан с вазодилатацией, повышенной проницаемостью сосудов дермы, возникающей вследствие воздействия различных медиаторов. Медиаторы АО появляются в результате высвобождения из тучных клеток или клеток крови, например, базофилов и/или эозинофилов. Кроме того, вазоактивные медиаторы могут быть сгенерированы за счет активации брадикинина, каскада системы комплемента — С3 и С4. В настоящее время наиболее изученными медиаторами АО считаются гистамин и брадикинин [5]. Выделение основного медиатора, индуцирующего возникновение АО, является определяющим в классификации и выборе соответствующей эффективной терапии (см. таблицу).

Таблица. Классификация ангиоотеков [6]

АО, опосредованный тучными клетками (основной медиатор — гистамин)	— аллергические АО — неаллергические АО
Брадикининовые АО (основной медиатор — брадикинин)	АО с врожденной недостаточностью C1-INH: — НАО 1-го и 2-го типа — НАО с нормальным уровнем C1-INH
	Приобретенный АО: — АО с приобретенной недостаточностью C1-INH — АО, вызванный приемом препаратов из группы ингибиторов АПФ

Среди АО, преимущественно индуцированных гистамином, выделяют аллергические и неаллергические. Среди гистаминергических АО можно выделить острые и хронические. В свою очередь и те, и другие могут быть изолированными или сопровождаться возникновением уртикарий. Острый АО, сопровождающийся возникновением уртикарий, подразделяется на IgE- и не-IgE-опосредованный; хронический АО с возникновением уртикарий подразделяется на индуцированный и спонтанный.

### Аллергический гистаминергический АО

В случае аллергического гистаминергического АО подразумевается выявление у больного IgE-опосредованной сенсибилизации и ее клинической значимости. В сыворотке крови таких пациентов определяется повышенное количество гистамина, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и других биологически активных веществ, индуцирующих эритему, уртикарии, бронхоспазм, гастроинтестинальные боли и рвоту (обычно при

попадании аллергенов в желудочно-кишечный тракт). Основными триггерами возникновения этого типа АО у детей являются пищевые, медикаментозные и инсектные аллергены, реже пыльцевые и грибковые [7]. Наличие АО, связанных с пищевой аллергией, ассоциировано с возрастом — чем младше возраст, тем выше вероятность АО, индуцированных IgE-опосредованными реакциями на пищевые аллергены. Симптомы обычно дебютируют в течение 30–60 мин после воздействия аллергена. Описаны отсроченные аллергические реакции, которые появляются через 2–6 ч после экспозиции определенного мяса (говядина, свинина и т. д.) или субпродуктов (например, почки), если больные имеют сенсибилизацию к галактоза-альфа-1, 3-галактозе [8].

Аллергический АО продолжается от минут до 24–36 ч. Симптомы могут усиливаться при повторной экспозиции значимого аллергена. Более того, может развиваться системная реакция — анафилаксия. Появление АО, связанных с пищевой аллергией, может быть одним из симптомов анафилаксии, что требует применения соответствующих терапевтических подходов [6].

### Неаллергический гистаминергический острый АО

Считается, что его триггерами наиболее часто являются лекарственные препараты и инфекционные агенты.

АО формируется в течение минут — часа после воздействия лекарственного препарата (НПВП, рентгеноконтрастное средство, антибиотики и т. д.). В педиатрии чаще встречается приобретенный АО, вызванный приемом НПВП на фоне вирусной инфекции. Так, среди детей с изолированным АО в 6% случаев причиной возникновения симптоматики явился прием НПВП [7]. В другом ретроспективном исследовании показана связь возникновения АО, индуцированного приемом НПВП, с возрастом пациентов: чаще встречается у детей более старшего возраста (от 16 до 21 года) по сравнению с детьми до 5 лет [9]. По данным 10-летнего ретроспективного анализа 1007 карт детей с атопией, страдающих бронхиальной астмой (БА) и аллергическим ринитом (АР), ангиоотек в ответ на прием НПВП возникал у 41 больного (4,07%) [10].

Часто у детей АО возникает на фоне вирусных инфекций [ОРВИ или кишечной инфекции неясной этиологии (КИНЭ)] и использования лекарственных препаратов [11, 12].

Ряд бактериальных, паразитарных, вирусных, грибковых патогенов (*Helicobacter pylori*, *Streptococci*, *Staphylococci*, *Giardia lamblia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *hepatitis virus*, *Norovirus*, *Parvovirus B19*, *Anisakis simplex*, *Entamoeba* ssp.) могут являться провоцирующими факторами возникновения АО. Надо подчеркнуть, что рутинный скрининг этих инфекций

у детей с АО не проводится. Однако при наличии соответствующих симптомов, свидетельствующих о бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей и мочевыводящего тракта, у детей с АО целенаправленный поиск инфекционных агентов выполняется [13].

Механизм неаллергического гистаминергического острого ангиоотека связывают с прямой дегрануляцией тучных клеток под действием анафилатоксинов С3а и С5а, β-дефензина, субстанции Р [14].

Кроме того, показано, что у мышей IgG2а, IgG2b, IgG1, специфичные к гриппу А, индуцируют дегрануляцию тучных клеток [15].

### **Хронический гистаминергический АО с крапивницей**

Хронический гистаминергический АО у детей может иметь место при наличии хронической спонтанной крапивницы. У части больных индукция АО связана с воздействием физических факторов (наиболее распространенные – индуцированные холодом АО) [16].

### **Идиопатический гистаминергический приобретенный АО без крапивницы**

Ключевыми признаками идиопатического гистаминергического приобретенного АО являются рецидивирующий АО без крапивницы, лечебная эффективность антигистаминных препаратов и отсутствие связи симптомов с сенсibilизацией и воздействием физических факторов.

Распространенность этих АО у детей составляет приблизительно 50% от всех изолированных АО [17].

Как правило, в АО вовлекается голова, но может быть локализация отека в слизистой ЖКТ и на конечностях. Отек развивается довольно быстро и достигает максимума через несколько часов, через 24 ч исчезает бесследно. Для детей характерен благоприятный прогноз. Рецидивы обычно прекращаются в течение 3–6 мес.

Среди брадикининовых АО выделяют две основные формы: приобретенные АО (ПАО) и наследственные АО (НАО). В свою очередь описаны 3 типа НАО и 4 типа ПАО как отдельные виды [18].

### **ПАО, связанный с приемом ингибиторов АПФ**

ПАО, вызванный приемом ингибиторов АПФ, крайне редко возникает у детей. Отеки локализуются преимущественно на лице, в том числе отмечаются отеки гортани, что приводит к летальному исходу. Симптомы могут возникнуть как сразу после начала терапии этими препаратами, так и спустя несколько лет их постоянного приема. Проявления могут сохраняться длительно даже после отмены терапии ингибиторами АПФ [19].

### **Приобретенный дефицит С1-ингибитора**

Этот тип АО является очень редким в педиатрической практике [20]. АО 1-го типа, связанный с приобретенным дефицитом С1-ингибитора, ассоциирован с В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями. АО 2-го типа встречается при аутоиммунных заболеваниях (СКВ, дерматомиозиты) и наличии аутоантител к ингибитору С1. Исследование плазмы пациентов с данными состояниями показало повышенный катаболизм С1-ингибитора и повышенное содержание брадикинина, что приводит к АО.

### **НАО**

НАО – это генетическое заболевание, которое представлено в Федеральном регистре орфанных заболеваний как дефект системы комплемента (код МКБ D 84.1). Для НАО в большинстве случаев характерен аутосомно-доминантный тип наследования. На сегодняшний день выделено более 450 мутаций гена SERPING1 в 11-й хромосоме, который кодирует С1-ИНГ. Примерно у 25% пациентов заболевание вызвано мутацией de novo. С этими мутациями связано возникновение НАО 1-го и 2-го типов [21, 22]. Что касается НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора, то он вызван мутациями гена фактора свертывания XII (медиатором является брадикинин) [22] или в мутациях генов ангиопоэтина-1 и плазминогена [23, 24]. Медиаторы последних подтипов НАО пока неизвестны. В 2017 г. рабочей группой WAO (Всемирной аллергологической организации) по диагностике и лечению НАО предложена классификация, основанная на наличии дефицита/дефекта С1-ингибитора (I и II тип) и НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора.

### **Классификация НАО:**

НАО с дефицитом С1-ингибитора (I тип);

НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора, но снижением его функциональной активности (II тип);

НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора и нормальной его функциональной активностью (НАО с мутацией гена F-XII; НАО – ANGPT1; НАО – PLG; НАО – UNK) [22].

Ингибитор С1-эстеразы является блокатором сериновой протеазы и протеаз контактной системы (плазменный калликреин и фактор свертывания XII), а также слабым ингибитором фибринолитической протеазы плазмينا. Механизм развития отеков при НАО обусловлен избыточной активацией комплемента и фактора Хагемана (XII фактора) с образованием брадикинина и С2-кинаина, повышающих сосудистую проницаемость. Таким образом, первичным медиатором отека при НАО I и II типов является брадикинин. Повышенная проницаемость

сосудов, вызванная высвобождением брадикинина, при АО запускается опосредованно через  $\beta_2$ -рецептор брадикинина.

Несмотря на то что дефект гена SERPING1 имеется уже при рождении, симптомы НАО I и II типов могут дебютировать в любом возрасте. В большинстве случаев симптомы дебютируют в течение первых двух десятилетий жизни. Наиболее ранним и самым распространенным проявлением НАО у детей является подкожный отек и абдоминальные симптомы. У детей раннего возраста в силу анатомо-физиологических особенностей строения гортани может быстро возникнуть асфиксия. Самое раннее развитие эпизода НАО было описано у 4-недельного мальчика [25]. Некоторые исследования подтверждают корреляцию между временем возникновения первой атаки и тяжестью течения НАО. Считается, что у пациентов с ранним дебютом заболевание протекает тяжелее [6, 22, 26].

### Диагностика АО

При диагностическом поиске следует обращать внимание на следующие ключевые моменты: рецидивирующие ангионевротические отеки, отсутствие/наличие проявлений крапивницы, отсутствие/наличие эффекта от применения антигистаминных препаратов и глюкокортикостероидов. Кроме того, необходимо уточнить наличие отягощенного семейного анамнеза, эпизоды рецидивирующих абдоминальных атак, возникновение незудящих отеков различной локализации, наличие

продромальных признаков перед возникновением атак (при подозрении на НАО). У детей в качестве продromального признака НАО в 42–58% случаев встречается маргинальная эритема, которая часто принимается за крапивницу [22]. Иногда некоторые новорожденные с НАО могут иметь проявления маргинальной эритемы на первой неделе жизни, что может быть связано с активностью брадикинина [27].

В настоящее время при подозрении на НАО используется диагностический алгоритм (см. рисунок).

### Диагностика АО при подозрении на НАО

Согласно последним рекомендациям для диагностики НАО I и II типов, необходимо определение уровня C4- и C1-ингибитора (количественного и функционального). В соответствии с общепринятыми стандартами диагноз НАО базируется на 2 последовательно установленных снижениях концентрации C4, концентрации и/или функциональной активности ингибитора C1-эстеразы. Длительность периода между исследованиями должна составлять не менее 1–3 мес. В связи с относительно сниженным уровнем C1-ингибитора и C4 у здоровых детей первого года жизни [22, 28] определение уровня этих показателей до 12 мес недостаточно информативно [22]. Наиболее достоверным методом подтверждения диагноза НАО у детей 1-го года жизни является генетическое исследование [22, 28, 29].

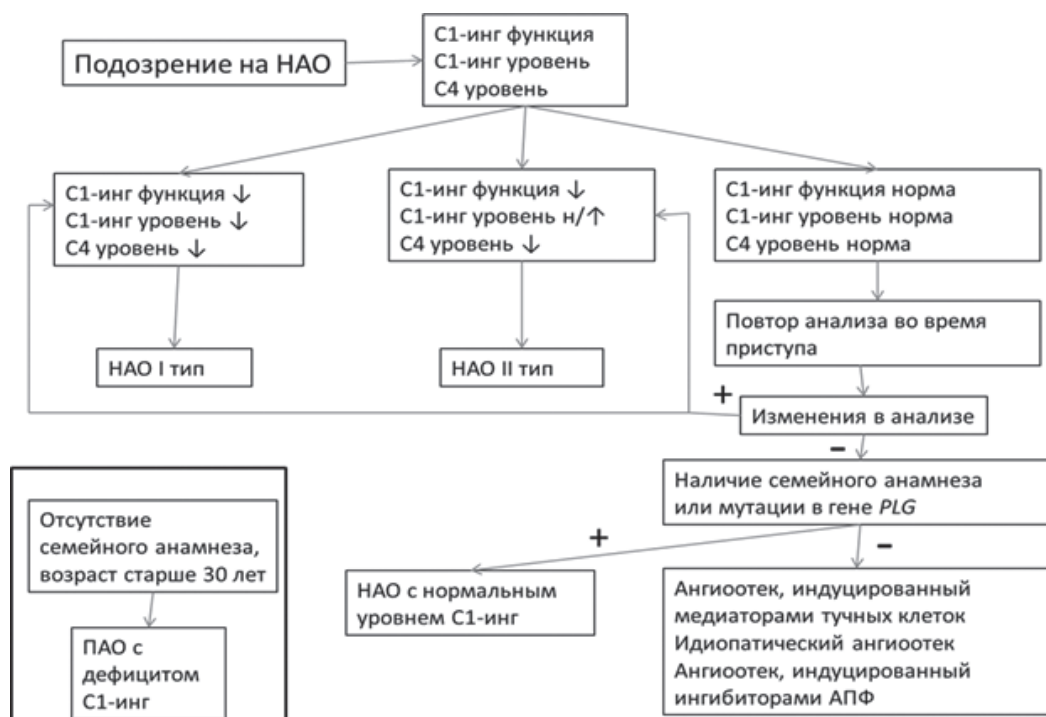


Рисунок. Диагностический алгоритм у пациентов с подозрением на наследственный ангиоотек (Mauger и соавт., 2018)



## Лечение АО

Основные принципы терапии определены в согласительных документах по лечению данной патологии [6, 22, 30]. Если АО индуцирован гистамином, то препаратами первой линии являются блокаторы  $H_1$ -рецепторов 2-го поколения. У больных с наличием хронической спонтанной крапивницы, сочетающейся с ангиоотекотом, в случае неэффективности блокаторов  $H_1$ -рецепторов 2-го поколения рекомендовано назначение омализумаба (у детей старше 12 лет) и циклоспорина. Системные глюкокортикоиды (пероральные или парентеральные) не рекомендуются, особенно для длительного применения [29–31].

Пациенты с НАО не отвечают на вышеуказанные препараты. Терапия НАО у детей, как и у взрослых, включает в себя терапию обострений, предпроцедурную и долгосрочную профилактику. В настоящее время одобрены препараты для терапии тяжелых и жизнеугрожающих обострений НАО у детей на территории РФ являются икатибант и концентрат ингибитора С1-эстеразы [22, 29]. Раннее назначение икатибанта при тяжелых и жизнеугрожающих атаках ведет к более быстрому разрешению симптомов и более короткой продолжительности приступа [32]. В настоящее время на территории РФ разрешено применение икатибанта у детей с 2-летнего возраста, что позволяет применять его в домашних условиях (предварительно обученными пациентами). При жизнеугрожающих АО (голова шея, абдоминальная атака) в случае отсутствия икатибанта и ингибитора С1-эстеразы препаратом второй линии является свежезамороженная плазма, однако данный выбор сопряжен с рядом потенциально опасных побочных явлений. Антифибринолитики (транексамовая кислота и эпислон-аминокапроновая кислота) показали свою минимальную эффективность при использовании в случае жизнеугрожающих атак [33], вместе с тем у части детей (30–50%) использование этой группы препаратов при периферических отеках весьма эффективно.

Учитывая то, что триггерами возникновения атаки могут быть хирургические и стоматологические вмешательства, рекомендовано проведение краткосрочной профилактики. Отеки, вызванные этими процедурами, как правило, возникают в течение первых 48 ч. Краткосрочную профилактику у детей и у взрослых рекомендовано проводить ингибитором С1-эстеразы [22, 34, 35]. В качестве альтернативных препаратов для краткосрочной профилактики также может быть использована свежезамороженная плазма. Атенуированные андрогены (например, даназол) в детской практике практически не используются [22]. Рекомендованная ранее для запланированной краткосрочной профилактики транексамовая кислота в настоящее

время не вошла в перечень (согласно последнему пересмотру ВАО) [22].

Долгосрочная профилактика назначается персонализированно пациентам с НАО I и II типов с учетом бремени заболевания. У всех пациентов, которым проводят долгосрочную профилактику, необходимо регулярно оценивать эффективность и безопасность терапии. Интервал и доза препаратов должны постоянно коррелироваться с учетом активности заболевания и его влияния на качество жизни пациентов.

Вопрос о длительной профилактике у детей в подавляющем большинстве случаев связан с подбором дозы транексамовой кислоты. Использование аттенуированных андрогенов для длительной профилактики у детей крайне ограничено из-за возможных побочных эффектов. Так, андрогены приводят к нарушениям менструального цикла у девочек и маскулинизации и гипогонадизму у мальчиков. Кроме того, их применение может привести к преждевременному закрытию эпифизарных зон роста, что может стать причиной снижения конечного роста [29, 36–38]. Опыт использования для долгосрочной профилактики у детей ингибитора С1-эстеразы крайне ограничен.

Таким образом, понимание патогенетических механизмов и пусковых причин возникновения различных видов АО позволяет оптимизировать диагностический поиск, назначить рациональную терапию и улучшить качество жизни ребенка и его семьи.

### Информация об источниках финансирования

Источник финансирования для подготовки обзора – Шайер (теперь часть биофармацевтической компании Такеда).

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Zuraw BL. Urticaria and angioedema. In: Leung DYM, Szeffler SJ, Bonilla FA, Akdis CA, Sampson HA, ed. *Pediatric allergy: principles and practice*. Oxford: Elsevier. 2016.
2. Madsen F, Attermann J, Linneberg A. Epidemiology of nonhereditary angioedema. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:475-479. DOI: 10.2340/00015555-1389.
3. Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, Tsuchida T, Amagai M, Tanaka T et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide, cross-sectional, seasonal, multi-center, hospital-based study. *J Dermatol*. 2011;38:310-320. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01209.x.
4. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care*. 2013;19(7 Suppl):s103-110.
5. Maria Bova. Hereditary and Acquired Angioedema: Heterogeneity of Pathogenesis and Clinical Phenotypes, Giulia De Feo, Roberta Parente, Tiziana De Pasquale, Carmela Gravante, Stefano Pucci, Eustachio Nettis, Massimo Triggiani,

- International Archives of Allergy and Immunology, Accepted after revision: December 13, 2017 Published online: January 26; 2018. DOI: 10.1159/000486312.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с наследственным ангиоотёком (HAO). М., 2014 [Federalnye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniu bolnykh s nasledstvennym angiootekom (NAO). М., 2014 (In Russ.)].
  7. Karagol HI, Yilmaz O, Bakirtas A, Topal E, Demirsoy MS, Turktas I. Angioedema without urticaria in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013;24:685-690. DOI: 10.1111/pai.12118.
  8. Commins SP, Satinover SM, Hosen J et al. Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(2):426-433.
  9. Liu F, Hu W, Liu H, Zhang M, Sang H. Episodic angioedema associated with eosinophilia. *Anais Brasileiros de Dermatologia.* 2017;92(4):534-536. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20174351.
  10. Capriles-Behrens E, Caplin J, Sanchez-Borges M. NSAID facial angioedema in a selected pediatric atopic population. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000;10:277-279.
  11. Ricci G, Giannetti A, Belotti T et al. Allergy is not the main trigger of urticaria in children referred to the emergency room. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venerology.* 2010;24(11):1347-1348. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2010.03634.x.
  12. Sakurai M, Oba M, Matsumoto K et al. Acute infectious urticaria: clinical and laboratory analysis in nineteen patients. *J Dermatol.* 2000;27(2):87-93.
  13. Feldman MF, Khan DA, Brown ES, Bernstein JA. Factitious angioedema: a mimic of refractory «angioedema». *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2014;2(6):795-797. DOI: 10.1016/j.jaip.2014.08.010.
  14. Chen X, Niyonsaba F, Ushio H et al. Antimicrobial peptides human  $\beta$ -defensin (hBD)-3 and hBD-4 activate mast cells and increase skin vascular permeability. *European Journal of Immunology.* 2007;37(2):434-444. DOI: 10.1002/eji.200636379.
  15. Grunewald SM, Hahn C, Wohlleben G et al. Infection with influenza A virus leads to flu antigen-induced cutaneous anaphylaxis in mice. *J Invest Dermatol.* 2002;118(4):645-651.
  16. Khakoo G, Sofianou-Katsoulis A, Perkin MR et al. Clinical features and natural history of physical urticaria in children. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2008;19(4):363-366. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2007.00667.
  17. Ertoy Karagol HI, Yilmaz O, Bakirtas A et al. Angioedema without urticaria in childhood. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2013;24(7):685-690. DOI: 10.1111/pai.12118.
  18. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, Bas M, Bernstein JA, Bork K et al. Classification, diagnosis and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy.* 2014;69:602-616. DOI: 10.1111/all.12380.
  19. Борисова ТВ, Сокуренок СИ. Ангиотеки: классификация, диагностика, подходы к терапии. *Клиническая практика.* 2014;(3):71-83 [Borisova TV, Sokurenko SI. Angiooteki: klassifikatsiia, diagnostika, podkhody k terapii. *Klinicheskaiia praktika.* 2014;(3):71-83 (In Russ.)].
  20. Wahn V, Aberer W, Eberel W, Faßhauer M, Kühne T, Kurnik K et al. Hereditary angioedema (HAE) in children and adolescents – a consensus on therapeutic strategies. *European Journal of Pediatrics.* 2012;171:1339-1348. DOI: 10.1007/s00431-012-1726-4.
  21. Zanichelli A et al. A nationwide survey of hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency in Italy. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2015;(10):11. DOI: 10.1186/s13023-015-0233-x.
  22. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *World Allergy Organization Journal.* 2018. DOI: 10.1186/s40413-017-0180-1.
  23. Bafunno V et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.05.020.
  24. Bork K et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy.* 2017. DOI: 10.1111/all.13270.
  25. Bonnekoh H et al. Hereditary Angioedema due to C1-INH Deficiency: Age of Onset and Delay in Diagnosis in Germany. 2016, Dpt. of Dermatology and Allergy, Allergie-Centrum-Charité, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin: Global Forum on Hereditary Angioedema, Warsaw, Poland.
  26. Bork K et al. Asphyxiation by laryngeal edema in patients with hereditary angioedema. *Mayo Clin Proc.* 2000;75(4):349-354.
  27. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics.* 2016;137:2015-411. DOI: 10.1542/peds.2015-2411.
  28. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *Journal of Clinical Pathology.* 2004;57(2): 213-214. DOI: 10.1136/jcp.2003.12021.
  29. Farkas H et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy.* 2016;72(2):300-313. DOI: 10.1111/all.13001.
  30. Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Gimenez-Arnau A et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *New England Journal of Medicine.* 2013;368:924-935. DOI: 10.1056/nejmoa1215372.
  31. Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2013;132:101-109. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.013.
  32. Farkas H, Reshef A, Aberer W, Caballero T, McCarthy L, Hao J, Nothhaft W, Schranz J, Bernstein J, Li H. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2017;2-17;5(6):1671-1678.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.04.010.
  33. Cicardi M et al. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *International Archives of Allergy and Immunology.* 2013;161(Suppl 1):3-9. DOI: 10.1159/000351232.
  34. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, Marzano AV, Cugno M. Different rates of autoreactivity in patients with recurrent idiopathic angioedema associated or not with wheals. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:87-91.
  35. Bernstein JA, Lang DM, Khan DA, Craig T, Dreyfus D, Hsieh F et al. The diagnosis and management of acute and chronic urticaria: 2014 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2014;133:1270-1277. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.036.
  36. Lumry W et al. Safety and efficacy of C1 esterase inhibitor for acute attacks in children with hereditary angioedema. *Pediatric Allergy and Immunology.* 2015;26(7):674-680. DOI: 10.1111/pai.12444.
  37. Bowen T. Hereditary angioedema consensus 2010. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology.* 2010;6(1):13. DOI: 10.1186/1710-1492-6-13.

38. Cicardi M 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*. 2011;67(2):147-157. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2011.02751.x.

Статья поступила 13.05.2019 г., принята к печати 20.05.2019 г.  
Рекомендована к публикации Е.С. Феденко

#### Информационная страница

Денисова Анита Робертовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней, зам. главного внештатного специалиста детского пульмонолога ДЗ г. Москвы, главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог ЦАО г. Москвы, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государствен-

ный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва.

Пампура Александр Николаевич, доктор медицинских наук, главный внештатный специалист детский аллерголог-иммунолог ДЗ г. Москвы, ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва.

#### Дополнительные утверждения

Авторы согласны на публикацию представленной работы.

Авторы подтверждают, что данная рукопись в настоящее время не представлена к публикации в других изданиях и не была принята для публикации в других изданиях.

## CURRENT APPROACHES TO DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF ANGIOEDEMA IN PEDIATRIC PATIENTS

Denisova A.R.<sup>1</sup>, Pampura A.N.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation; 8-2, Trubetskaya str., Moscow, 119992, Russia

<sup>2</sup>Research and Clinical Institute for Pediatrics named after Academician Yuri Veltischev of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Russian Ministry of Health; 2, Taldomskaya, Moscow, 125412, Russia

*Key words:* angioedema, hereditary angioedema, children

Angioedema often occurs in childhood. The effectiveness of the management of children with angioedema is determined by understanding the pathogenesis of the disease and the selection of personalized therapy. This article provides information on the classification, clinical manifestations, diagnostics and therapy of both bradykinin and histaminergic angioedema.