

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1447>

## Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации

© Е.А. Близнец<sup>1</sup>, Е.А. Викторова<sup>2</sup>, Е.А. Вишнева<sup>3,4</sup>, Э.М. Джобава<sup>5</sup>, Н.И. Ильина<sup>6,7</sup>, Н.Б. Кузьменко<sup>2</sup>, Е.А. Латышева<sup>4,7</sup>, Т.В. Латышева<sup>7,8</sup>, И.А. Манто<sup>7</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>3,4</sup>, Н.М. Ненашева<sup>9</sup>, А.Н. Пампура<sup>10</sup>, А.В. Поляков<sup>1</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>3,4,11</sup>, А.Ю. Щербина<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова, Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева, Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Центральная клиническая больница Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

<sup>5</sup> ООО Группа клиник «Креде Эксперто», Москва, Российская Федерация

<sup>6</sup> Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Москва, Российская Федерация

<sup>7</sup> Государственный научный центр «Институт иммунологии Федерального медико-биологического агентства», Москва, Российская Федерация

<sup>8</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова, Москва, Российская Федерация

<sup>9</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Российская Федерация

<sup>10</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», Москва, Российская Федерация

<sup>11</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

### АННОТАЦИЯ

Наследственный ангиоотёк — редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде отёков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина. Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов, Ассоциацией медицинских генетиков, Национальной ассоциацией экспертов в области первичных иммунодефицитов, Союзом педиатров России были разработаны клинические рекомендации по наследственному ангиоотёку (код по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, D84.1). В декабре 2020 года проект был утверждён на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 10.12.2020 № 743/12).

Представленные клинические рекомендации посвящены оптимизации помощи больным наследственным ангиоотёком. Актуальность темы обусловлена гиподиагностикой наследственного ангиоотёка и недостаточной осведомлённостью врачей различных специальностей о проблеме, а также многочисленными сложностями ведения данной категории больных.

В клинических рекомендациях содержится информация об эпидемиологии, этиологии, классификации, патогенезе, характерных клинических проявлениях наследственного ангиоотёка. Подробно описаны современные подходы к диагностике и дифференциальной диагностике наследственного ангиоотёка, сформулированы критерии постановки диагноза. Изложен порядок оказания медицинской помощи пациентам с наследственным ангиоотёком на догоспитальном и госпитальном этапах. Отражены принципы фармако-терапии больных наследственным ангиоотёком, включающие долгосрочную профилактику, краткосрочную профилактику, купирование острых атак. Схемы лечения стратифицированы с учётом возраста и пола пациентов. Рассматриваются немедикаментозные мероприятия по профилактике обострений наследственного ангиоотёка.

В новом издании клинических рекомендаций добавлены разделы с информацией для пациентов и паспорт больного наследственным ангиоотёком.

Клинические рекомендации по наследственному ангиоотёку предназначены для практикующих врачей всех специальностей, студентов и преподавателей медицинских вузов, ординаторов, аспирантов медицинских вузов.

**Ключевые слова:** ангиоотёк; наследственный ангиоотёк; С1-ингибитор; брадикинин

*Для цитирования:* Блинец Е.А., Викторова Е.А., Вишнева Е.А., Джобавя Э.М., Ильина Н.И., Кузьменко Н.Б., Латышева Е.А., Латышева Т.В., Манто И.А., Намазова-Баранова Л.С., Ненашева Н.М., Пампура А.Н., Поляков А.В., Селимзянова Л.Р., Щербина А.Ю. Наследственный ангиоотёк. Клинические рекомендации // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 2. С. 77–114. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1447>

## Hereditary angioedema. Clinical guidelines

© Е.А. Bliznetz<sup>1</sup>, Е.А. Viktorova<sup>2</sup>, Е.А. Vishneva<sup>3,4</sup>, Е.М. Dzhobava<sup>5</sup>, N.I. Ilyina<sup>6,7</sup>, N.B. Kuzmenko<sup>2</sup>, Е.А. Latysheva<sup>4,7</sup>, T.V. Latysheva<sup>7,8</sup>, I.A. Manto<sup>7</sup>, L.S. Namazova-Baranova<sup>3,4</sup>, N.M. Nenasheva<sup>9</sup>, A.N. Pampura<sup>10</sup>, A.V. Polyakov<sup>1</sup>, L.R. Selimzianova<sup>3,4,11</sup>, A.Yu. Shcherbina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Budgetary Institution Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup> LLC group of clinics Crede Expert, Moscow, Russian Federation

<sup>6</sup> Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, Moscow, Russian Federation

<sup>7</sup> National Research Center — Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

<sup>8</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russian Federation

<sup>9</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

<sup>10</sup> Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>11</sup> The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Hereditary angioedema is a rare, potentially life-threatening genetic disease that manifests with skin and mucous/submucosal swelling that occurs under the influence of bradykinin. The clinical guidelines for hereditary angioedema (code for the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems D84.1) were developed in December 2020 by the Russian Association of Allergology and Clinical Immunology, Association of Medical Geneticists, National Association of Experts in the Field of Primary Immunodeficiencies, Union of Pediatricians of Russia. In December 2020, the project was approved at a meeting of the Scientific and Practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (December 10, 2020 No. 743/12).

The clinical guidelines are devoted to optimizing the clinical care of patients with hereditary angioedema. The topic is relevant owing to the under-diagnosis of hereditary angioedema and insufficient awareness of doctors of various specialties about this problem, as well as the difficulties in managing this category of patients. The clinical guidelines contain information about the epidemiology, etiology, classification, pathogenesis, and common clinical manifestations of hereditary angioedema. Thus, the paper described actual diagnostic approaches and differential diagnosis of hereditary angioedema and established its diagnostic criteria. Medical care algorithms to patients with hereditary angioedema at the prehospital and hospital stages are also described. The principles of pharmacotherapy, including long-term prophylaxis, short-term prophylaxis, and acute therapy, for hereditary angioedema are also presented. Treatment regimens are stratified according to patients' age and gender. Non-drug measures for the prevention hereditary angioedema attacks are considered. Sections were also added in the edition of the new clinical guidelines of hereditary angioedema. Clinical guidelines for hereditary angioedema are intended for practicing doctors of all specialties, students and teachers of medical universities, residents, graduate students of medical universities.

**Keywords:** angioedema; hereditary angioedema; C1-inhibitor; bradykinin

**For citation:** Bliznetz EA, Viktorova EA, Vishneva EA, Dzhobava EM, Ilyina NI, Kuzmenko NB, Latysheva EA, Latysheva TV, Manto IA, Namazova-Baranova LS, Nenasheva NM, Pampura AN, Polyakov AV, Selimzianova LR, Shcherbina AYu. Hereditary angioedema. Clinical guidelines. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(2):77–114. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1447>

Статья поступила 14.04.2021  
Received: 14.04.2021

Принята к печати 19.04.2021  
Accepted: 19.04.2021

Опубликована 25.05.2021  
Published: 25.05.2021

**Список сокращений:**

АО — ангиоотёк  
 АПФ — ангиотензинпревращающий фермент  
 БК — брадикинин  
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека  
 КТ — компьютерная томография  
 ЛОР — врач-оториноларинголог  
 МКБ-10 — Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-й Всемирной ассамблеей здравоохранения  
 НАО — наследственный ангиоотёк  
 РКИ — рандомизированное контролируемое исследование  
 сГКС — кортикостероиды для системного применения  
 СЗП — свежемороженая плазма  
 УДД — уровень достоверности доказательств  
 УЗИ — ультразвуковое исследование  
 УУР — уровень убедительности рекомендаций  
 фаС1-ИНГ — функциональная активность С1-ингибитора  
 НАО-FXII — НАО вследствие мутации в гене XII фактора свёртывания крови  
 НАО-ANGPT1 — НАО вследствие мутации в гене ангиопоэтина 1  
 НАО-PLG — НАО вследствие мутации в гене плазминогена

НАО-KNG1 — НАО вследствие мутации в гене кининогена 1  
 UNK-НАО — НАО вследствие неизвестной мутации  
 В2 — брадикининовые рецепторы 2-го типа  
 С1-ИНГ — С1-ингибитор  
 С4 — С4-фракция комплемента  
 С1q — С1q фракции компонента комплемента  
 FXII — XII фактор свёртывания крови  
 MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification) — мультиплексная амплификация лигированных зондов  
 SERPING1 (Serpin Family G Member 1) — ген, кодирующий С1-ингибитор  
 в/в — внутривенно  
 п/к — подкожно  
 МЕ — международные единицы  
 г — грамм  
 кг — килограмм  
 мг — миллиграмм  
 мл — миллилитр

\*\* лекарственный препарат, внесён в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП)

# лекарственный препарат, используется вне зарегистрированных показаний

**Термины и определения**

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

**1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)****1.1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

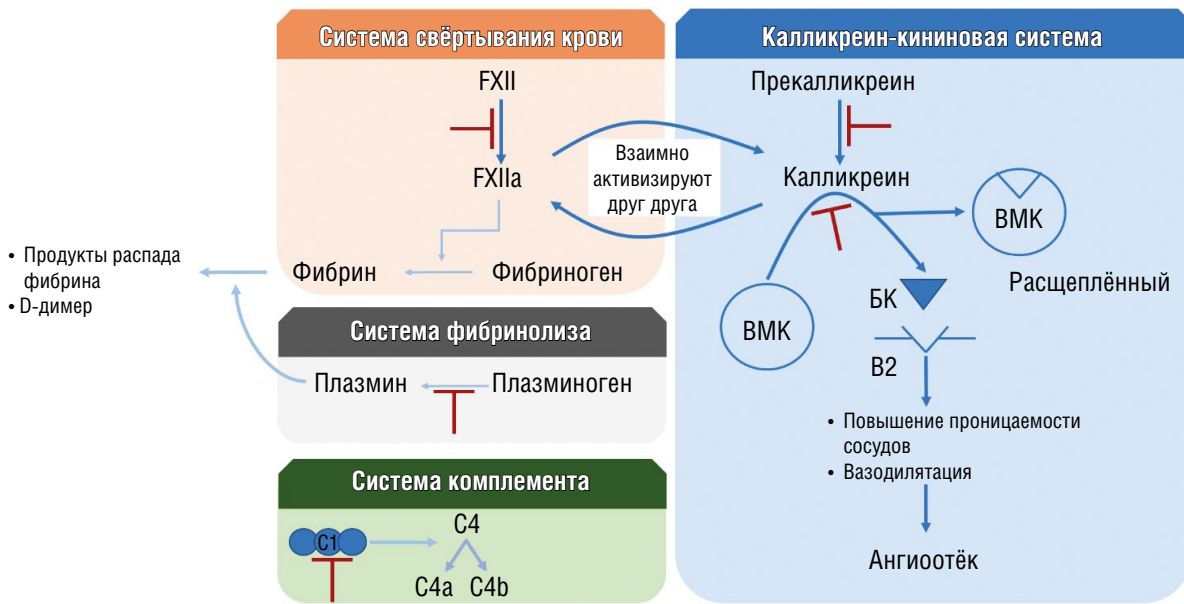
Наследственный ангиоотёк (НАО, устаревшее название — наследственный ангионевротический отёк) — редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде отёков кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина (БК). Характерными особенностями отёков при НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения кортикостероидами для системного применения (сГКС) и антигистаминными препаратами для системного применения [1–4].

НАО относится к первичным иммунодефицитам без инфекционных проявлений [5].

**1.2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

В основе развития заболевания лежит дефицит и/или снижение функциональной активности С1-ингибитора (С1-ИНГ) вследствие мутации в гене *SERPING1* (Serpin Family G Member 1). К настоящему времени известно более 450 причинно-значимых мутаций. Наследование НАО в абсолютном большинстве случаев происходит по аутосомно-доминантному типу, однако имеются единичные данные об аутосомно-рецессивном типе наследования. Примерно у 20–25% пациентов заболевание обусловлено вновь возникшей мутацией в гене *SERPING1*, т.е. семейный анамнез отсутствует [6, 7].

С1-ингибитор — сериновая протеаза, которая принимает участие в регуляции работы следующих систем: системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови по внутреннему пути, фибринолитической системы [8]. Наибольшее значение имеет влияние фермента на калликреин-кининовую систему (рис. 1): в отсутствие С1-ИНГ и/или при снижении его функциональной активности (фаС1-ИНГ) происходит



**Рис. 1.** Патогенез наследственного ангиоотёка с дефицитом C1-ингибитора (I и II типа).  
**Fig. 1.** The pathogenesis of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency (types I and II).

неконтролируемое превращение прекалликреина в калликреин, под воздействием которого расщепляется высокомолекулярный кининоген с образованием БК. Этот эффект усиливает активизация XII фактора свёртывания крови (FXII) в результате запуска свёртывания крови по внутреннему механизму, так же обусловленному отсутствием и/или нарушением функциональной активности C1-ИНГ [9–11].

БК — основной медиатор отёков при НАО. Вследствие взаимодействия брадикинина с брадикининовыми рецепторами 2-го типа (B2) происходит вазодилатация, повышается проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие отёка различной локализации. При выраженном АО слизистой оболочки кишечника возникает клиника острой кишечной непроходимости, экстравазация жидкости в этом случае может быть настолько велика, что приводит к образованию асцита, выраженной гиповолемии, гипотонии. Брадикинин быстро расщепляется на пептиды эндогенными металлопротеиназами, включая ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [4, 10–12].

Несмотря на активизацию процессов свёртывания крови, у пациентов с НАО не отмечено повышенной склонности к тромбообразованию, благодаря тому, что в отсутствии C1-ИНГ активизирована также и система фибринолиза, что приводит к повышенной трансформации плазминогена в плазмин [10, 13, 14].

Патогенез НАО без дефицита C1-ИНГ до конца не изучен, однако сходство клинической картины с таковой при НАО I/II типов даёт основания предполагать, что ключевым медиатором отёка также может являться брадикинин [1]. Чаще всего к развитию этой формы НАО приводит мутация

в гене XII фактора свёртывания крови (НАО-FXII) (примерно 25% всех случаев НАО без дефицита C1-ИНГ). Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью (более 90% мужчин-носителей мутации и более 40% женщин-носителей мутации не имеют клинических проявлений заболевания) [3, 15]. Описаны также единичные случаи развития НАО без дефицита C1-ИНГ вследствие мутации в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1), плазминогена (НАО-PLG), кининогена 1 (НАО-KNG1). Однако при НАО без дефицита C1-ИНГ выявить причинно-значимую мутацию чаще всего не удаётся, в таком случае при типичной клинической картине и наличии семейного анамнеза выставляется диагноз НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО) [1, 16–18].

*1.3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)*

Распространённость НАО с дефицитом C1-ИНГ — 1:50 000 [1, 19]. В настоящее время на территории Российской Федерации (РФ) зарегистрировано 276 пациентов (табл. 1) [19]. Несмотря на то, что наследование заболевания не сцеплено с полом, количество пациентов женского пола превалирует над количеством пациентов мужского пола (см. табл. 1) [20]. Точная распространённость форм НАО без дефицита C1-ИНГ неизвестна [21].

*1.4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем*

D 84.1 Дефект в системе комплемента (данный код используется для кодирования НАО с дефици-

**Таблица 1. Данные российского регистра пациентов с наследственным ангиоотёком с дефицитом С1-ингибитора****Table 1. Data from the Russian registry of patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency**

Возраст пациентов, лет	Мужчины	Женщины
до 5	3	4
от 5 до 10	16	16
от 10 до 18	19	19
от 18 до 30	15	39
от 30 до 45	25	56
старше 45	16	48
Всего	94	182

том С1-ИНГ (I и II типов) и для НАО без дефицита С1-ИНГ [22].

### 1.5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

НАО с дефицитом С1-ИНГ:

- НАО I типа обусловлен снижением количества и функциональной активности С1-ИНГ в плазме (85% всех случаев НАО) [1];
- НАО II типа обусловлен снижением функциональной активности С1-ИНГ, при этом уровень С1-ИНГ сохраняется в пределах нормы или повышен (15% всех случаев НАО) [1].

НАО без дефицита С1-ИНГ (без патологии системы комплемента):

- НАО с мутацией в гене XII фактора свёртывания крови (НАО-FXII);
- НАО с мутацией в гене плазминогена (НАО-PLG);
- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1);
- НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО-KNG1);
- НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО), устанавливается при нормальном уровне С1-ингибитора и его функциональной активности в случае типичной клинической картины в сочетании с положительным семейным анамнезом [1, 23, 24].

### 1.6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Характерен ранний дебют заболевания в первой или второй декаде жизни, однако возможно более позднее появление первых симптомов вплоть до пожилого возраста [25, 26]. У большинства пациентов прослеживается семейный анамнез, однако у 25% пациентов он отсутствует [25]. Клиническая картина заболевания проявляется АО различной локализации, нечувствительными к терапии антигистаминными препаратами для системного применения и с ГКС [1, 3, 19].

К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания относятся периферические отёки, абдоминальные атаки и отёки верхних дыхательных путей.

Периферические отёки — наиболее частое клиническое проявление заболевания, наблюдаемое практически у 100% пациентов с НАО. Отёки рецидивирующие, не сопровождаются крапивницей. Кожные покровы над отёком не гиперемированы и обычной температуры. Отёки медленно нарастают, их средняя продолжительность 2–4 сут. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте отёка. Наиболее частая локализация — область верхних и нижних конечностей [25, 27].

Абдоминальные атаки — второй по частоте симптом, встречающийся у пациентов с НАО (более 80%). Клинические проявления могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей или запором, вздутием, резкой слабостью (при развитии асцита возникает гиповолемия). С помощью визуализирующих методов исследования, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) органов брюшной полости, можно выявить отёк участка кишечника и свободную жидкость в брюшной полости или полости малого таза. Абдоминальные атаки часто являются причиной необоснованного хирургического вмешательства, так как симптомы имитируют клинику острого живота. Нередко абдоминальные атаки являются первым клиническим проявлением заболевания, что затрудняет постановку диагноза [25, 27].

Отёки, способные привести к асфиксии (потенциально фатальные отёки): отёк гортани, отёк языка, отёк связочного аппарата и нёбной занавески. При отёке языка отмечается существенное увеличение его в объёме, часто язык не помещается в ротовой полости [25, 27–29].

К более редким клиническим проявлениям заболевания относятся следующие:

- интенсивные головные боли (возникают при отёке мозговых оболочек), сопровождающиеся ощущением сдавления головы, ощущением давления в глазных яблоках, нечувствительные к действию анальгетиков;
- сильные боли при мочеиспускании, прерывистое мочеиспускание, затруднение мочеиспускания вплоть до анурии, возникающие при отёке мочевого пузыря и уретры;
- отёки мышц, характеризующиеся ограниченным уплотнением мышцы;
- отёки суставов;
- боль и/или ощущение сдавления в области грудной клетки, не сопровождающиеся изменениями на электрокардиограмме;

- боль в области почек;
- боль в области пищевода [27].

У пациентов могут иметь место «предвестники» отёков: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема и др. [25, 26].

Маргинальная эритема — не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания розово-красного цвета, без зуда и шелушения, проходящие бесследно в течение нескольких часов—двух суток. Могут быть самостоятельным проявлением заболевания или являться его «предвестником» [30].

Триггеры:

- механическая травма (в том числе длительное сдавление, укол, ушиб, оперативные вмешательства, инвазивные методы обследования и др.);

- острые инфекции/декомпенсация любой сопутствующей патологии;
- менструация/беременность/лактация;
- приём эстрогенов;
- приём ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II;
- стресс [31].

**2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

Всем пациентам с подозрением на НАО рекомендуется проводить дифференциальную диагностику со следующими заболеваниями с целью уточнения диагноза (табл. 2):

**Таблица 2. Критерии диагностики наследственного ангиоотёка**

**Table 2. Diagnostic criteria for hereditary angioedema**

Критерии	НАО с дефицитом C1-ингибитора	НАО без дефицита C1-ингибитора
Диагностические критерии для первого обследуемого пациента в семье	<p><b>≥1 критерия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рецидивирующие периферические АО</li> <li>• рецидивирующие абдоминальные атаки</li> <li>• АО верхних дыхательных путей</li> </ul> <p>Дополнительный критерий: семейный анамнез</p> <p><b>и</b></p> <p>диагностически значимое снижение C1-ИНГ или его функциональной активности (при нормальном или повышенном уровне C1-ИНГ)</p> <p><b>и ≥1 критерия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диагностически значимое снижение C1-ИНГ или его функциональной активности (при нормальном или повышенном уровне C1-ИНГ) при повторном исследовании</li> <li>• выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене <i>SERPING1</i></li> </ul>	<p><b>≥1 критерия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рецидивирующие периферические АО</li> <li>• рецидивирующие абдоминальные атаки</li> <li>• АО верхних дыхательных путей</li> </ul> <p>Дополнительный критерий: семейный анамнез</p> <p><b>и</b></p> <p>уровни C1-ИНГ и его функциональной активности в двух исследованиях не снижены, или их снижение диагностически незначимо.</p> <p><b>и ≥1 критерия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• наличие семейного анамнеза</li> <li>• выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в одном из генов: плазминогене, XII факторе свёртывания крови, ангиопоэтин-1</li> </ul>
Диагностические критерии для пациентов с клиническими проявлениями НАО, у которых есть член семьи с подтверждённым диагнозом НАО и установленным типом	<p><b>У пациента есть родственник с подтверждённым диагнозом НАО и установленным типом</b></p> <p><b>≥1 критерия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рецидивирующие АО</li> <li>• рецидивирующие абдоминальные атаки</li> <li>• АО верхних дыхательных путей</li> </ul> <p><b>и ≥1 критерия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диагностически значимое снижение C1-ИНГ или его функциональной активности (при нормальном или повышенном уровне C1-ИНГ)</li> <li>• выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене <i>SERPING1</i> (как у родственника)</li> </ul>	<p><b>У пациента есть родственник с подтверждённым диагнозом НАО без дефицита C1-ингибитора</b></p> <p><b>≥1 критерия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рецидивирующие АО</li> <li>• рецидивирующие абдоминальные атаки</li> <li>• АО верхних дыхательных путей</li> </ul> <p><b>и (только для родственников пациентов, у которых выявлена мутация)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• причинно-значимая мутация с доказанной патогенностью в одном из генов (как у родственника): плазминогене, XII факторе свёртывания крови, ангиопоэтин-1</li> </ul>
Диагностические критерии для пациентов без клинических проявлений НАО (доклиническая стадия), у которых есть член семьи с подтверждённым диагнозом НАО	<p><b>У пациента есть родственник (кровный) с подтверждённым диагнозом НАО с дефицитом C1-ингибитора и установленным типом</b></p> <p><b>и ≥1 критерия:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диагностически значимое снижение C1-ИНГ или его функциональной активности (при нормальном или повышенном уровне C1-ИНГ)</li> <li>• выявление причинно-значимой мутации с доказанной патогенностью в гене <i>SERPING1</i> (как у родственника)</li> </ul>	<p>Только для родственников пациентов, у которых выявлена мутация.</p> <p><b>У пациента есть родственник с подтверждённым диагнозом НАО без дефицита C1-ингибитора</b></p> <p><b>и</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• выявлена причинно-значимая мутация с доказанной патогенностью в одном из генов (как у родственника): плазминогене, XII факторе свёртывания крови, ангиопоэтин-1</li> </ul>

- приобретённым ангиоотёком с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора;

- АО, вызванным приёмом ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II;
- АО, вызванным медиаторами тучных клеток;
- идиопатическим АО [3, 32];
- псевдоангиоотёками (гипопротеинемические отёки, синдром Мелькерссона–Розенталя, синдром верхней полой вены и др). [33].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием (псевдоангиоотёки) рекомендуется помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток и проходят бесследно; если отёк сохраняется более длительное время, то диагноз АО маловероятен. В большинстве случаев исключение этих заболеваний, приводящих к развитию псевдоангиоотёка, возможно уже на этапе сбора анамнеза и осмотра [33].

### 2.1. Жалобы и анамнез

(см. раздел «Клиническая картина»).

### 2.2. Физикальное обследование

При физикальном осмотре у всех пациентов с подозрением на НАО для установления диагноза рекомендуется определить характер отёка для выявления признаков, типичных для ангиоотёков при НАО (отёк бледный и не зудящий, плотный, при надавливании на него не остаётся ямки) [1, 32].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Пациентам с жалобами на нарушение дыхания и глотания, осиплостью голоса, дисфонией, страхом смерти, стридором рекомендуется провести визуальное обследование верхних дыхательных путей, оценку звучности голоса, возможности глотания с целью оценки проходимости верхних дыхательных путей [28, 29, 34, 35].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** Отёк нарастает медленно, но время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо (в среднем составляет от 20 до 40 мин) [28, 29].

### 2.3. Лабораторные диагностические исследования

НАО I типа диагностируется в случае, когда уровень С1-ИНГ и уровень его функциональной активности составляют менее 50% от нормы. НАО II типа диагностируется при снижении функциональной активности С1-ИНГ более чем на 50% от нормы при отсутствии диагностически значимого снижения уровня С1-ИНГ (табл. 3) [36].

Всем пациентам-пробандам с подозрением на НАО рекомендуется двукратное исследование уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови или исследование уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA для подтверждения диагноза НАО I или II типа (см. табл. 2, 3; Приложение Б1) [1, 3, 37–39].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Изменённые показатели (С1-ингибитор, функциональная активность С1-ингибитора) требуют подтверждения с интервалом не менее чем 1 мес. Желательно проведение хотя бы одного из исследований во время развития ангиоотёка, особенно в случае, если данные клинической картины не соответствуют данным проведённых исследований [3].

Принимая во внимание, что период полувыведения ингибитора С1-эстеразы составляет 62 ч, целесообразно проводить измерения не менее чем через 3 дня после отмены препарата ингибитора С1-эстеразы человека. Икатибант не влияет на сроки проведения анализов [40].

У здоровых женщин уровни С1-ингибитора и его функциональной активности в плазме крови снижаются во время беременности и возвращаются к норме после родоразрешения, поэтому результаты анализов должны интерпретироваться с осторожностью. Рекомендуется повторить анализы после родоразрешения для подтверждения диагноза НАО [1].

В случае если у пациента выявлена причинно-значимая мутация в гене *SERPING1* (относится к патогенным или вероятно-патогенным, согласно принятым критериям), проведение повторно-

**Таблица 3. Лабораторная диагностика наследственного ангиоотёка с дефицитом С1-ингибитора (НАО I и II типов)**

**Table 3. Laboratory diagnostics of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency (НАО types I and II)**

Показатель	I тип НАО	II тип НАО
Уровень С1-ингибитора	↓ (<50% от нормы)	N/↑
Функциональная активность С1-ингибитора	↓ (<50% от нормы)	
С4	↓ (<50% от нормы)	



го исследования уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови не является обязательным [39, 41].

Всем пациентам-родственникам с подозрением на НАО рекомендуется однократное исследование уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови или поиск ранее выявленной у пробанда причинно-значимой мутации в гене *SERPING1* молекулярно-генетическими методами для подтверждения диагноза НАО I или II типа (см. табл. 2, 3; Приложение Б1) [1, 3, 37–39].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Всем родственникам (в особенности детям) пациента с НАО I и II типов (даже при отсутствии клинических проявлений заболевания) рекомендовано скрининговое обследование: исследование уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-ингибитора в крови и/или поиск ранее выявленной причинно-значимой мутации в гене *SERPING1* у пробанда молекулярно-генетическими методами (для НАО I и II типов) с целью своевременной диагностики НАО (см. табл. 2; Приложение Б2) [1, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Ранняя постановка диагноза, в том числе на доклиническом этапе, снижает риск фатального исхода при развитии первого приступа НАО с отёком верхних дыхательных путей [1, 28].

У всех детей при наличии семейного анамнеза до исключения диагноза следует предполагать НАО [19, 42].

Выявленная ранее мутация должна быть причинно-значимой (относиться к патогенным или вероятно-патогенным, согласно принятым критериям), в противном случае целесообразно только исследования уровня С1-ИНГ в крови и функциональной активности С1-ИНГ в крови. В случае получения сомнительных результатов исследования уровня С1-ИНГ в крови и функциональной активности С1-ИНГ в крови необходимо повторить исследование [36].

Детям до 1 года (у которых есть клинические признаки НАО и/или есть семейный анамнез НАО) рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA для ранней постановки диагноза (см. Приложение Б2) [42–44].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** В норме у детей до 1 года уровни С1-ИНГ и его функциональной активности значительно ниже, чем у взрослых, поэтому ис-

пользование этих показателей у детей до года с целью диагностики НАО неинформативно. Также неинформативным считается исследование концентрации комплемента в пуповинной крови доношенных новорождённых, так как её уровень ниже, чем у взрослых. Уровень антигена и функциональная активность С1-ИНГ соответствуют соответственно 70 и 62% от показателей у взрослых [1].

Цельная кровь является предпочтительным биоматериалом для молекулярно-генетического исследования. Однако при трудностях предоставления крови данное исследование можно проводить на любых тканях человека (буккальный эпителий слюны, клетки в моче, биопсийный и секционный материал и т.п.).

Всем пациентам с подозрением на НАО при расхождении данных клинической картины и результатов лабораторных исследований или при сомнительных результатах лабораторных тестов рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA с целью поиска причинно-значимых мутаций для подтверждения диагноза [1, 2].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Проведение молекулярно-генетического обследования не является обязательным для верификации диагноза НАО I и II типа при наличии типичной клинической картины и диагностически значимого снижения уровня и/или функциональной активности ингибитора С1-эстеразы. Кроме того, отсутствие описанных мутаций при молекулярно-генетическом обследовании не исключает диагноза НАО [1, 2].

Определение уровня С4 фракции комплемента (С4) пациентам с подозрением на НАО рекомендуется с целью скрининга (см. табл. 3) [1, 45–47].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарий.** У пациентов с НАО I и II типов отмечается снижение С4 компонента комплемента (см. табл. 3), однако данный показатель не может быть использован для постановки диагноза, так как он может быть снижен при многих других заболеваниях [1, 3].

Пациентам с подозрением на НАО не рекомендуется определение уровня С2 и С3 фракций комплемента ни с целью скрининга, ни с целью постановки диагноза [1, 2, 48].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Всем взрослым пациентам с дефицитом С1-ИНГ и рецидивирующими ангиоотёками без крапивницы, но без семейного анамнеза или выявленной



мутации в гене *SERPINC1* рекомендуется исследование уровней C1q фракции компонента комплемента (C1q) в крови и определение наличия антител к C1q в крови для исключения приобретённого ангиоотёка (см. Приложение Б1) [1–3, 49].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** Приобретённый ангиоотёк имеет схожую клиническую картину и является фенокопией НАО (не наследуется). Патология в системе комплемента обусловлена выработкой антител к C1-ИНГ или повышенным его потреблением. При лабораторных исследованиях отмечается снижение количества или функциональной активности C1-ингибитора, как правило, менее выраженное, чем при НАО [1–3, 49].

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

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Все пациенты с НАО потенциально могут получать препараты крови человека, сопряжённые с риском передачи трансмиссивных инфекций: свежзамороженную плазму и ингибитор C1-эстеразы человека. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая передачи с препаратом ВИЧ, гепатитов В и С и парвовируса В19 при введении концентрата ингибитора C1-эстеразы человека [50].

Всем пациентам с НАО рекомендуется определение основных групп по системе АВ0 и определение антигена D системы резус (резус-фактор) для обеспечения возможности быстрого введения свежзамороженной плазмы при возникновении такой необходимости [51].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Пациентам с нормальными показателями C1-ИНГ и его функциональной активности при двукратном исследовании, но имеющим характерную для НАО клиническую картину и/или семейный анамнез, с целью поиска причинно-значимых мута-

ций для подтверждения диагноза НАО без дефицита C1-ИНГ рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования:

- экзона 9 гена *F12* методом секвенирования;
- гена *ANGPT1* методом секвенирования;
- гена *KNG1* методом секвенирования;
- на наличие мутации с.988A>G (p.Lys330Glu)

в гене *PLG* методами прицельного поиска мутации (см. табл. 2, Приложение Б1) [16, 17, 21, 52, 53].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** В случае НАО без дефицита C1-ИНГ данный вид обследования является единственным методом верификации диагноза [16, 17, 21, 52, 53].

Всем родственникам (в особенности детям) пациента с НАО без дефицита C1-ИНГ (даже при отсутствии клинических проявлений заболевания) с целью своевременной диагностики НАО без дефицита C1-ИНГ рекомендуется поиск ранее выявленной у пробанда причинно-значимой мутации молекулярно-генетическими методами прицельного поиска мутации (см. табл. 2) [10, 36, 54–56].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

#### 2.4. Инструментальные диагностические исследования

УЗИ и/или КТ органов брюшной полости рекомендуется пациентам при выраженных болях в животе с целью проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями с клинической картиной острого живота [57–60].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

#### 2.5. Иные диагностические исследования

Консультация врача-хирурга рекомендована пациентам с выраженной абдоминальной атакой для дифференциальной диагностики с заболеваниями, приводящими к клинике острого живота [61].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Рекомендуется консультация врача-оториноларинголога (ЛОР) и/или врача-анестезиолога-реаниматолога пациентам с признаками отёка верхних дыхательных путей с целью объективизации жалоб и оценки проходимости дыхательных путей [1, 35].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Пациентам с НАО рекомендуется проведение коррекции сопутствующей патологии врачами других специальностей, так как это может приводить к утяжелению течения НАО [1, 31].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 3).**

### 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапию, диетотерапию, обезболивание; медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

Терапия НАО состоит из трёх основных компонентов (табл. 4):

- купирования отёков;
- краткосрочной профилактики (перед оперативным вмешательством и стоматологическими манипуляциями);
- долгосрочной профилактики при тяжёлом течении или частых приступах заболевания (профилактика рецидивов).

#### 3.1. Купирование отёков

Все отёки дыхательных путей, отёки в области лица и шеи, тяжёлые абдоминальные атаки, а в ряде случаев и тяжёлые периферические отёки (например, отёк половых органов у мужчин) требуют активной терапии в связи с риском развития смертельного исхода вследствие асфиксии или инвалидизации (осложнения длительной гипоксии головного мозга, наложение цистостомы при длительной обструкции мочевыводящих путей, наложение трахеостомы и др.) [1, 19, 27, 28].

Пациентам с НАО I и II типов с отёками, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими отёками, сопряжёнными

ми с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования отёков с целью купирования отёка (табл. 5; Приложение Б3) [1, 28, 62–71].

Для взрослых и детей от 8 лет: **уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств 2)**;

для детей младше 8 лет: **уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)**.

**Комментарий.** Икатибант — высокоселективный антагонист брадикининовых рецепторов 2-го типа [62, 64, 65, 72]. Ингибитор С1-эстеразы человека — концентрат, получаемый из донорской крови [1, 42, 73].

Пациентам с НАО I и II типов с отёками, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими отёками, сопряжёнными с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования отёков не позднее 30 мин после попадания пациента в лечебно-профилактическое учреждение: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования отёка (см. табл. 5; Приложение Б3) [1, 28, 62–71].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)**.

Пациентов с НАО I и II типов рекомендуется обеспечить препаратами для купирования отёков

Таблица 4. Терапия наследственного ангиоотёка

Table 4. Hereditary angioedema therapy

Направление терапии	Препараты для взрослых	Препараты для детей
Купирование отёков	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Икатибант</li> <li>• Ингибитор С1-эстеразы человека<sup>1</sup></li> <li>• Свежезамороженная плазма<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Икатибант (у детей старше 2 лет)</li> <li>• Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет)</li> <li>• Свежезамороженная плазма</li> </ul>
Краткосрочная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингибитор С1-эстеразы человека (у взрослых и детей старше 2 лет)</li> <li>• Даназол</li> <li>• Свежезамороженная плазма</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет)</li> <li>• Свежезамороженная плазма</li> <li>• #Даназол (только при отсутствии ингибитора С1-эстеразы)</li> </ul>
Долгосрочная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Даназол</li> <li>• #Транексамовая кислота**</li> <li>• #Прогестагены (#дезогестрел, #линэстренол)<sup>3</sup></li> <li>• #Ингибитор С1-эстеразы человека</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• #Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2 лет)</li> <li>• #Транексамовая кислота**</li> <li>• #Даназол (только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру)</li> </ul>

<sup>1</sup> На территории РФ зарегистрирован только ингибитор С1-эстеразы человека для внутривенного введения, поэтому здесь и далее будет указываться препарат именно для внутривенного введения.

<sup>2</sup> Свежезамороженная плазма должна использоваться только при отсутствии быстрого доступа к терапии с доказанной эффективностью (икатибант, концентрат ингибитора С1-эстеразы человека) и не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии (как в контексте купирования отёков, так и в контексте краткосрочной профилактики), так как не стандартизирована по количеству ингибитора С1-эстеразы и компонентов, потенциально способных вызвать ангиоотёк у пациента с НАО.

<sup>3</sup> Только для женщин детородного возраста.

Таблица 5. Препараты, назначаемые пациентам с наследственным ангиоотёком, для купирования отёков

Table 5. Hereditary angioedema on-demand therapy

Препарат	Взрослые	Дети
Икатибант	По 30 мг п/к	С 2 лет, в зависимости от массы тела: 12–25 кг — по 10 мг 26–40 кг — по 15 мг 41–50 кг — по 20 мг 51–65 кг — по 25 мг >65 кг — по 30 мг <sup>4</sup>
Ингибитор С1-эстеразы человека	По 20 МЕ/кг в/в	20 МЕ/кг в/в
Свежемороженая плазма (только при отсутствии других опций)	По 400 мл в/в	По 10 мл/кг массы тела в/в

на дому и обучить технике самостоятельного введения для раннего купирования отёка и предотвращения фатального исхода [74–76].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** Икатибант и ингибитор С1-эстеразы человека могут быть использованы самостоятельно пациентами в домашних условиях [19, 70, 74–76]. Самостоятельное введение препаратов имеет решающее значение для эффективной терапии острых приступов, поскольку раннее лечение при развитии приступа более эффективно и предотвращает развитие осложнений [1, 66, 68–71]. Позднее назначение препаратов может привести к фатальному исходу при отёке верхних дыхательных путей [69, 77].

Пациентам с НАО без дефицита С1-ИНГ с отёками, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и тяжёлыми периферическими отёками, сопряжёнными с развитием осложнений (например, отёк половых органов с острой задержкой мочи у мужчин), рекомендуется ввести #икатибант и/или #ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования отёка (дозировки см. в табл. 5, Приложении Б3) [78–85].

Для взрослых: **уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4);**

для детей: **уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Для НАО без дефицита С1-ИНГ данных рандомизированных исследований по оценке эффективности икатибанта, концентрата ингибитора С1-эстеразы человека, свежемороженой плазмы нет. Данные об эффективности применения икатибанта и ингибитора С1-эстеразы человека противоречивы. При неэффективности указанных препаратов следует проводить симптоматическую терапию [78–81, 86].

Рекомендуется обеспечить доступность для самостоятельного введения препаратов с целью купирования не менее чем двух атак для достижения разрешения отёка при неэффективности первого введения препаратов и/или для купирования рецидивов [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** В большинстве случаев однократного введения патогенетических препаратов (икатибант, препарат ингибитора С1-эстеразы человека) достаточно для купирования симптомов НАО. Однако в некоторых случаях однократного введения препарата (особенно при позднем введении) бывает недостаточно для купирования отёка, не исключено также развитие повторных, в том числе жизнеугрожающих, приступов [64–67, 87].

Пациентам с НАО рекомендуется использовать свежемороженую плазму крови для купирования отёка в случае отсутствия быстрого доступа к концентрату ингибитора С1-эстеразы и икатибанту (дозировки см. в табл. 5, Приложении Б3) [19, 42, 88–91].

Для пациентов с НАО I и II типов: **уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4);**

для пациентов с НАО без дефицита уровня С1-ингибитора: **уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Свежемороженая плазма не может рассматриваться как эквивалент патогенетической терапии, так как не стандартизирована по количеству ингибитора С1-эстеразы и компонентов, потенциально способных вызвать АО у пациента с НАО. Введение плазмы сопряжено с риском передачи трансмиссивных инфекций, а также развития большого числа нежелательных реакций (в том числе анафилактического шока) [2, 77].

<sup>4</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Фиразир®. Режим доступа: <https://apteka.hk/instrukciya/firazyr.pdf>. Дата обращения: 15.02.2021.

Пациентам с АО верхних дыхательных путей в случае неэффективности терапии антигистаминными препаратами для системного применения и сГКС и наличии характерных признаков НАО в клинической картине рекомендуется ввести свежемороженную плазму крови для купирования отёка [88, 92, 93].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

Пациентам с НАО I и II типов не рекомендуется назначение #транексамовой кислоты\*\* и даназола для купирования острых отёков [1, 77, 94].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Пациентам с НАО I и II типов настоятельно не рекомендуется назначение сГКС, эпинефрина\*\*, антигистаминных препаратов для системного применения с целью купирования любых видов отёков [93].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Пациентам с НАО с АО в области гортани при нарастании отёка или неэффективности проводимой терапии настоятельно рекомендуется госпитализация в отделение оториноларингологии или реанимационное отделение с целью создания условий для проведения реанимационных мероприятий [1, 34, 35].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Пациентам с НАО с АО в области гортани при неэффективности проводимой терапии и признаках нарастающей обструкции дыхательных путей рекомендуется раннее проведение коникотомии/наложение трахеостомы или проведение интубации трахеи для обеспечения проходимости дыхательных путей (см. Приложение Б3) [28, 29, 34, 35].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

### 3.2. Краткосрочная профилактика

Заблевание НАО не может рассматриваться как противопоказание к стоматологическому/диагностическому/оперативному вмешательству.

Пациентам с НАО I и II типов рекомендуется проводить краткосрочную профилактику (табл. 6, Приложение Б3) перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими исследованиями, особенно в области дыхательных путей, верхних отделах пищеварительного тракта, для предотвращения развития отёка [95–98].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** Отёки, связанные с данными процедурами, обычно возникают в течение 48 ч от манипуляции [1].

Пациентам с НАО I и II типов перед проведением срочных и плановых оперативных вмешательств (в том числе малых и стоматологических манипуляций), инвазивных медицинских исследований в качестве премедикации рекомендуется внутривенное введение препарата ингибитора С1-эстеразы человека для снижения риска развития отёков после данных интервенций (дозировки см. в табл. 6, Приложении Б3) [42, 95–99].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** Препарат ингибитора С1-эстеразы человека является препаратом выбора для краткосрочной профилактики. Его применение наиболее эффективно снижает риск развития отёков после медицинских процедур в сравнении с другими препаратами [96]. Ингибитор С1-эстеразы человека должен применяться для профилактической премедикации как можно ближе к началу процедуры, оптимальный период — за 1–6 ч до манипуляции (дозировки см. в табл. 6, Приложении Б3) [1].

Пациентам с НАО I и II типов для подготовки к плановым оперативным вмешательствам (в том числе малым, таким как стоматологические манипуляции), инвазивным медицинским исследованиям в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы человека рекомендуется начать приём даназола (дозировки см. в табл. 6, Приложении Б3) или уве-

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

**Table 6. Hereditary angioedema of types I and II short-term prophylaxis**

Препарат	Взрослые	Дети
Ингибитор С1-эстеразы человека	По 1000 МЕ в/в	По 15–30 МЕ/кг массы тела в/в
Свежемороженая плазма (только при отсутствии ингибитора С1-эстеразы человека)	По 400 мл в/в	По 10 мл/кг массы тела
Даназол	По 2,5–10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2–3 дня после (максимальная доза 600 мг)	#Даназол только при отсутствии других препаратов: по 2,5–10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2–3 дня после (максимальная доза 600 мг)

личить дозу даназола в 2 раза от исходной (если пациент получает базисную терапию этим препаратом) за 5–7 дней до планируемой манипуляции. Через 3–4 дня после оперативного вмешательства/инвазивного исследования рекомендуется отменить даназол или вернуться к исходной дозе базисной терапии [42, 96, 98, 100].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** У детей #даназол может быть использован в качестве метода краткосрочной профилактики, только если отсутствует ингибитор С1-эстеразы человека [101].

Пациентам с НАО I и II типов для подготовки к срочным и плановым оперативным вмешательствам (в том числе малым, таким как стоматологические манипуляции), инвазивным медицинским исследованиям в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы и даназола рекомендуется вводить свежемороженную плазму (дозировки см. в табл. 6, Приложении Б3) [1, 2, 42, 89, 102, 103].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

Пациентам с НАО I и II типов с целью подготовки к любым инвазивным медицинским вмешательствам не рекомендуется вводить сГКС и антигистаминные препараты для системного применения с целью профилактики развития отёков [2, 19].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Всех пациентам с НАО I и II типов, проходящих любые инвазивные медицинские вмешательства, рекомендуется обеспечить препаратами для купирования не менее 2 жизнеугрожающих атак — икатибантом или ингибитором С1-эстеразы человека (Приложение Б3) [1, 2, 77].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Любая профилактическая премедикация не исключает развития «прорывных»

приступов, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением, при этом должны быть созданы условия для купирования приступа [95, 96, 99].

Доказательной базы о необходимости и эффективности краткосрочной профилактики у пациентов с НАО без дефицита С1-ИНГ нет [86].

### 3.3. Долгосрочная профилактика

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

Всем пациентам с НАО I и II типов рекомендуется оценивать необходимость назначения препаратов для долгосрочной профилактики на каждом визите [1, 77].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Взрослым пациентам с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение даназола (дозировки см. в табл. 7, Приложениях А3.2, А3.3) для профилактики развития отёков [104–106].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств 2).**

**Комментарий.** Даназол назначают в стартовой дозе 200–600 мг/сут, а затем постепенно снижают дозу до минимальной необходимой до отсутствия клинических проявлений заболевания. Возможна альтернативная схема: начало терапии с небольшой дозы препарата с постепенным уве-

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

**Table 7. Hereditary angioedema of types I and II long-term prophylaxis**

Препараты	Взрослые	Дети
Даназол	По 100 мг через 1 день — 600 мг/сут	Только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру. По #2,5 мг/кг массы тела (максимальная однократная доза 200 мг)
#Транексамовая кислота**	По 30–50 мг/кг массы тела, разделённых на 4 приема (до 6 г)	Старше 3 лет: по 20–40 мг/кг массы тела, разделённых на 4 приёма
#Ингибитор С1-эстеразы	По 500–3000 МЕ в/в 2 раза/нед	По 20 МЕ/кг массы тела 2 раза/нед
#Прогестагены	Только для женщин детородного возраста, согласно инструкции к конкретному препарату	Не применяются

личением. В любом случае необходимо выявить и применять наименьшую эффективную дозу, что позволяет снизить риск развития побочных эффектов [1, 2, 19, 77].

Пациентам, получающим даназол в качестве долгосрочной профилактики, перед началом терапии и на протяжении всего периода приёма препарата рекомендуется проведение регулярных обследований для оценки наличия противопоказаний и контроля побочных эффектов (Приложения А3.2, А3.3) [1, 2, 19, 77, 107].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

Детям с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение #ингибитора С1-эстеразы человека для профилактики отеков [2, 19, 42].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Детям, достигшим V стадии половой зрелости по Таннеру, с НАО I/II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение #даназола для профилактики отеков строго по жизненным показаниям (частые рецидивирующие отеки, в том числе жизнеугрожающе локализованные) с подбором минимально необходимой дозы по решению врачебной комиссии [1, 42].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Даназол можно назначать *off label* детям, достигшим V стадии половой зрелости по Таннеру, только в случае когда польза от приёма препарата превышает риск (частые, тяжёлые отеки, в том числе жизнеугрожающе локализованные). Рекомендуемая доза — 2,5 мг/кг с последующей коррекцией терапии до минимальной эффективной дозы (максимальная однократная доза составляет 200 мг/сут). Применение даназола у детей требует тщательного контроля безопасности [1, 42].

Взрослым пациентам и детям с I и II типа при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение транексамовой кислоты\*\* для профилактики развития отеков (дозировки см. в табл. 7, Приложениях А3.2, А3.3) [108, 109].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** Транексамовая кислота имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с даназолом, однако в качестве долгосрочной профилактики НАО эффективна только у небольшого числа пациентов. Учитывая возможное влияние антифибринолитических средств (#транексамовая кислота\*\*) на свёртывающую систему крови, всем пациентам, получающим

антифибринолитические средства в качестве долгосрочной профилактики, рекомендуется пройти обследование на наличие противопоказаний к приёму данной группы препаратов [1, 2, 37, 110].

Пациентам старше 18 лет с тяжёлым течением заболевания при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение ингибитора С1-эстеразы для долгосрочной профилактики отеков (см. табл. 7) [2, 19, 42, 111, 112].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** Препарат ингибитора С1-эстеразы человека обладает наилучшим профилем безопасности из всех препаратов для долгосрочной профилактики, он продемонстрировал свою высокую безопасность как в общей популяции пациентов [50], так и в отдельных группах (дети, подростки, беременные женщины, пожилые люди старше 65 лет) [73, 113, 114]. Для достижения желаемого эффекта дозу рекомендуется адаптировать к индивидуальным потребностям пациента [2, 19, 42, 111, 112].

Пациенткам в возрасте от 18 до 45 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики отеков рекомендуется назначение прогестагенов (дозировки см. в табл. 7, Приложениях А3.2, А3.3, А3.4) [115–117].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** Назначение #прогестагенов возможно только после консультации врача-гинеколога, с которым в дальнейшем планируется совместное ведение пациентки. Прогестагены оказывают положительный эффект на течение заболевания вплоть до полного отсутствия отеков без необходимости приёма других препаратов более чем в 60% случаев (а при приёме прогестагенов с выраженным антигонадотропным эффектом — более чем в 80% случаев) [115, 116]. Препаратами выбора являются прогестагены в виде монопрепаратов (так как приём эстрогенов пациентам с НАО запрещён) [115, 118–120].

Всем пациентам с НАО I и II типа рекомендуется оценивать эффективность подобранной терапии на каждом визите не реже 1 раза в 3 мес для оптимизации терапии для коррекции дозы и/или интервала введения препарата [1, 121].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Всем пациентам с НАО I и II типа не рекомендуется прерывать приём препаратов для долгосрочной профилактики на время приёма препаратов для купирования отеков и краткосрочной профилактики с целью достижения лучшего контроля над активностью заболевания [122].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Пациентам с НАО без дефицита С1-ИНГ рекомендуется использование #транексамовой кислоты\*\* для профилактики развития отёков [21, 82, 91, 123].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** У пациентов с НАО без дефицита С1-ИНГ #транексамовая кислота\*\* более эффективна, чем у пациентов с НАО I и II типа. Рекомендуемая дозировка — от 1,5 до 4 г/сут [21, 91, 123].

Пациенткам в возрасте от 18 до 45 лет с НАО без дефицита С1-ИНГ рекомендуется использование #прогестагенов для профилактики развития отёков (дозировки см. в табл. 7, Приложениях А3.2, А3.3, А3.4) [91, 115, 123].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

Пациентам с НАО I и II типа и пациентам с НАО без дефицита С1-ИНГ не рекомендуется использование антигистаминных препаратов для системного применения и сГКС для долгосрочной профилактики [91, 124].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).****4. Медицинская реабилитация; медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации**

Не разработаны.

**5. Профилактика и диспансерное наблюдение; медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

Семьям с НАО I и II типа и НАО без дефицита С1-ИНГ рекомендуется проведение консультации врача-генетика с целью получения информации о планировании семьи [54, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** У пациентов с НАО I и II типа вероятность рождения ребёнка с подобным заболеванием составляет 50% [125]. Возможно проведение пренатальной диагностики с целью решения вопроса о продолжении беременности. Молекулярно-генетическое тестирование на специфическую мутацию проводится с клетками из образца ворсин хориона, взятого после 10-й недели беременности, или из образца околоплодных вод после 15-й недели беременности [19, 42, 54, 125].

Рекомендуется информировать пациентов с НАО о всех возможных триггерах заболевания с целью максимального ограничения их воздействия [31, 79].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

Всем пациентам с НАО не рекомендуется использование препаратов из группы ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II с целью предотвращения провокации отёков [1, 79, 121].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Препараты из данных групп приводят к накоплению брадикинина, поэтому могут служить факторами, утяжеляющими течение заболевания и явиться триггерами развития фатальных атак [1, 79, 121].

Всем пациентам с НАО I и II типа и с НАО без дефицита С1-ИНГ не рекомендуется использование эстрогенов в связи с риском возникновения жизнеугрожающих отёков [79, 116, 126].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** У 80% пациенток с НАО наблюдается ухудшение течения заболевания на фоне приёма эстрогенов (включая комбинированные препараты) [118]. Необходимо заменить эстроген на прогестаген [79, 116, 125, 127].

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

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

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).****6. Организация оказания медицинской помощи**

1. Все пациенты с рецидивирующими ангиоотёками должны быть проконсультированы врачом-аллергологом-иммунологом.
2. После постановки диагноза пациент:
  - должен получить паспорт больного наследственным ангиоотёком (Приложение В2);
  - должен быть внесён в регистр редких (орфанных) заболеваний Минздрава РФ.
3. Пациент с установленным диагнозом НАО должен находиться под диспансерным наблюдением врача по месту жительства и являться для контроля терапии 1 раз в 3 месяца. При контрольном посещении врача должны быть зарегистрированы локализация, частота и тяжесть симптомов, частота использования и эффективность терапии для купирования острых приступов. Необходи-



мо провести общий осмотр и соответствующее лабораторное обследование.

4. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента» (вместе с «Правилами ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента») пациент должен быть обеспечен препаратами для профилактики и препаратами для купирования острых состояний. У пациента на руках всегда должны быть препараты для купирования не менее чем двух атак: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека из расчёта 20 МЕ/кг массы тела. При использовании препаратов пациент должен быть им вновь обеспечен. Пациенты должны быть обучены технике введения препаратов.

Пациентам с установленным диагнозом должны быть введены препараты для купирования жизнеугрожающих отёков (икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека), которые предоставил сам пациент в случае отсутствия этих препаратов в медицинском учреждении.

#### 6.1. Показания к плановой госпитализации

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

#### 6.2. Показания к экстренной госпитализации

1) наличие признаков компрессии дыхательных путей является показанием для госпитализации в стационар;

2) тяжёлая абдоминальная атака является показанием для госпитализации в стационар;

3) отсутствие или недостаточный эффект амбулаторного лечения при тяжёлом АО или АО жизнеугрожающей локализации является показанием для госпитализации в стационар.

#### 6.3. Показания к выписке пациента из стационара

- 1) купирование отёка;
- 2) подбор адекватной эффективной терапии

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

### 7.1. Прогноз

- Отёк гортани при неоказании своевременной и адекватной терапии фатален.
- Прогноз благоприятный при адекватной пожизненной терапии.

### 7.2. Беременность и роды

Беременность непредсказуемо влияет на течение заболевания и может смягчать, утяжелять или не оказывать никого воздействия. Кроме того, течение предыдущей беременности не позволяет прогнозировать течение следующей [1, 116, 125].

Беременным женщинам с НАО I и II типа рекомендуется совместное ведение беременности под наблюдением аллерголога-иммунолога и акушера-гинеколога с целью снижения риска осложнений [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека для купирования отёков [1, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Беременных женщин с НАО I и II типа рекомендуется обеспечить ингибитором С1-эстеразы для раннего купирования отёка и предотвращения фатального исхода [1, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Беременным женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование свежезамороженной плазмы для купирования отёков и для краткосрочной профилактики в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы [1, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека для краткосрочной профилактики отёков [125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа при необходимости долгосрочной профилактики рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека [1, 125, 128, 129].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4).**

**Комментарий.** Ингибитор С1-эстеразы человека — наиболее безопасный препарат, который может быть использован у беременных и кормящих женщин [113].

Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа при нетяжёлом течении и хорошей переносимости рекомендуется использование транексамовой кислоты\*\* для долгосрочной профилактики [1, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Беременным женщинам с НАО I и II типа настоятельно не рекомендуется использование #даназола для долгосрочной и краткосрочной профилактики [1, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** #Даназол категорически запрещён для использования у беременных и кормящих женщин на весь период беременности и лактации, так как проникает и через плаценту, и в грудное молоко. К побочным эффектам препарата относятся маскулинизация плода женского пола, плацентарная недостаточность и задержка роста плода. Если пациентка с НАО, получающая в качестве базисной терапии #даназол, планирует беременность, необходимо заранее подобрать другую стратегию долгосрочной профилактики [1, 125].

Беременным пациенткам с НАО I и II типа рекомендуется проводить родоразрешение в стационаре для обеспечения полноценного контроля за состоянием матери и плода [1, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Метод родоразрешения определяется по акушерским показаниям [125].

Беременным с НАО I и II типа рекомендуется обеспечить доступность ингибитора С1-эстеразы в количестве для купирования не менее чем двух атак на весь период родов с целью его немедленного введения при развитии острого приступа [1, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

Перед неосложнёнными естественными родами пациенткам с НАО I и II типа не рекомендуется использование препаратов для краткосрочной профилактики [1].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

**Комментарий.** Хотя известно, что механическая травма и стресс провоцируют острые приступы, лишь у немногих женщин АО развивается во время родов [116].

Пациенткам с НАО I и II типа рекомендуется введение ингибитора С1-эстеразы человека перед родами в том случае, когда симптомы часто возникали в третьем триместре беременности, и если в анамнезе пациентки есть указания на отёк половых органов вследствие механической травмы, а также перед родоразрешением путём кесарева сечения [1, 125].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5).**

### Критерии оценки качества медицинской помощи

#### Критерии оценки качества медицинской помощи для амбулаторного звена

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту (пробанду) выполнено двукратное исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности в крови или пациенту выполнено исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности в крови в сочетании с молекулярно-генетическим исследованием в гене <i>SERPING1</i>	Да/Нет
2	Пациенту (родственнику пациента с НАО) выполнено исследование уровня С1-ингибитора и его функциональной активности в крови или проведено молекулярно-генетическим исследование в гене <i>SERPING1</i>	Да/Нет
3	Пациент с НАО был обеспечен препаратами для купирования не менее чем двух атак: икатибант и/или ингибитор С1-эстеразы человека	Да/Нет
4	Пациент с НАО, проходящий любое инвазивное медицинское вмешательство, был обеспечен препаратами для купирования не менее чем двух жизнеугрожающих атак: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека	Да/Нет
5	Пациенту с НАО I и II типов проведена краткосрочная профилактика перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими исследованиями	Да/Нет
6	Проведена консультация врачом-хирургом пациенту с выраженной абдоминальной атакой	Да/Нет
7	Пациентка с НАО на период беременности была обеспечена ингибитором С1-эстеразы человека	Да/Нет
8	Пациентка с НАО на период родов была обеспечена ингибитором С1-эстеразы человека для купирования двух атак	Да/Нет

9	Пациенту с НАО, получающему терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, выполнена отмена этих препаратов	Да/Нет
10	Пациент с АО в области гортани при нарастании отёка или неэффективности проводимой терапии госпитализирован в отделение оториноларингологии или реанимационное отделение	Да/Нет
11	Пациенту выполнено определение основных групп крови по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	Да/Нет

#### Критерии оценки качества медицинской помощи для стационарного звена

№	Критерии качества	Оценка выполнения
1	Пациенту с отёками, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими отёками, сопряжёнными с риском развития осложнений, были введены препараты для купирования отёков не позднее 30 минут после попадания пациента в лечебно-профилактическое учреждение	Да/Нет
2	Пациенту с отёком верхних дыхательных путей выполнена консультация врачом-оториноларингологом и/или врачом анестезиологом-реаниматологом	Да/Нет
3	Пациенту с выраженной компрессией дыхательных путей при неэффективности проводимой терапии была выполнена коникотомия / наложение трахеостомы / интубация трахеи	Да/Нет
4	Проведена консультация врачом-хирургом пациенту с выраженной абдоминальной атакой	Да/Нет
5	Пациенту с НАО I и II типов проведена краткосрочная профилактика перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими исследованиями	Да/Нет
6	Пациенту выполнено (если не было выполнено на амбулаторном этапе) определение основных групп крови по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	Да/Нет
7	Пациенту с НАО, получающему терапию эстрогенами, ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, выполнена отмена этих препаратов	Да/Нет

#### Дополнительная информация

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Систематический поиск и отбор публикаций: И.А. Манто, Е.А. Латышева; составление тезис-рекомендаций: И.А. Манто, Е.А. Латышева; написание текста: И.А. Манто, Е.А. Латышева; обсуждение тезис-рекомендаций: Е.А. Блинец, Е.А. Викторова, Е.А. Вишнева, Э.М. Джобав, Н.И. Ильина, Н.Б. Кузьменко, Е.А. Латышева, Т.В. Латышева, И.А. Манто, Л.С. Намазова-Баранова, Н.М. Ненашева, А.Н. Пампура, А.В. Поляков, Л.Р. Селимзянова, А.Ю. Щербина; редактирование статьи: Е.А. Блинец, Е.А. Викторова, Е.А. Вишнева, Э.М. Джобав, Н.И. Ильина, Н.Б. Кузьменко, Т.В. Латышева, Л.С. Намазова-Баранова, Н.М. Ненашева, А.Н. Пампура, Л.Р. Селимзянова, А.Ю. Щербина. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

ранова, Н.М. Ненашева, А.Н. Пампура, Л.Р. Селимзянова, А.Ю. Щербина. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

**Authors contribution.** Systematic search and selection of publications: I.A. Manto, E.A. Latysheva; drawing up the thesis of recommendations: I.A. Manto, E.A. Latysheva; text writing: I.A. Manto, E.A. Latysheva; discussion of thesis recommendations: E.A. Bliznetz, E.A. Viktorova, E.A. Vishneva, E.M. Dzhobava, N.I. Ilyina, N.B. Kuzmenko, T.V. Latysheva, L.S. Namazova-Baranova, N.M. Nenasheva, A.N. Pampura, A.V. Polyakov, L.R. Selimzianova, A.Yu. Shcherbina; editing an article: E.A. Bliznetz, E.A. Viktorova, E.A. Vishneva, E.M. Dzhobava, N.I. Ilyina, N.B. Kuzmenko, T.V. Latysheva, L.S. Namazova-Baranova, N.M. Nenasheva, A.N. Pampura, A.V. Polyakov, L.R. Selimzianova, A.Yu. Shcherbina. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for

the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

## ЛИТЕРАТУРА

- Maurer M., Magerl M., Anstegui I., et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 8. P. 1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
- Caballero T., Baeza M.L., Cabañas R., et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011. Vol. 21, N 6. P. 422–441; quiz 442-3.
- Cicardi M., Aberer W., Banerji A., et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Vol. 69, N 5. P. 602–616. doi: 10.1111/all.12380
- Obtułowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Polish Arch Intern Med*. 2016. Vol. 126, N 1–2. P. 76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
- Picard C., Al-Herz W., Bousfiha A., et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency 2015 // *J Clin Immunol*. 2015. Vol. 35, N 8. P. 696–726. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1
- Germeis A.E., Speletas M. The genetics of hereditary angioedema the iceberg slowly emerges // *J Angioedema*. 2016. Vol. 2, N 1. P. 8–17.
- Germeis A.E., Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016. Vol. 51, N 2. P. 170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x
- Davis A., Lu F., Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor // *Thromb Haemost*. 2010. Vol. 104, N 11. P. 886–893. doi: 10.1160/TH10-01-0073
- Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema // *Immunotherapy*. 2014. Vol. 6, N 5. P. 533–551. doi: 10.2217/imt.14.33
- Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017. Vol. 37, N 3. P. 513–525. doi: 10.1016/j.jiac.2017.04.001
- Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema // *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014. Vol. 27, N 4. P. 159–163. doi: 10.1089/ped.2014.0425
- Bas M., Adams V., Suvorova T., et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin // *Allergy*. 2007. Vol. 62, N 8. P. 842–856. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x
- Levi M., Cohn D.M., Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system // *Res Pract Thromb Haemost*. 2019. Vol. 3, N 1. P. 38–43. doi: 10.1002/rth2.12175
- Van Geffen M., Cugno M., Lap P., et al. Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Clin Exp Immunol*. 2012. Vol. 167, N 3. P. 472–478. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04541.x
- Cicardi M., Suffritti C., Perego F., Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26, N 4. P. 212–221. doi: 10.18176/jiaci.0087
- Bafunno V., Firinu D., D’Apolito M., et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 3. P. 1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.02
- Bork K., Wulff K., Steinmüller-Magin L., et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy*. 2018. Vol. 73, N 2. P. 442–450. doi: 10.1111/all.13270
- Veronez C.L., Aabom A., Martin R.P., et al. Genetic variation of kallikrein-kinin system and related genes in patients with hereditary angioedema // *Front Med*. 2019. Vol. 6. P. 28. doi: 10.3389/fmed.2019.00028
- Bork K., Aygören-Pürsün E., Baset M., et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *Allergo J Int*. 2019. Vol. 28, N 1. P. 16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5
- Alonso M.L., Valle S.O., Tórtora R.P., et al. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort // *Int J Dermatol*. 2019. Vol. 59, N 3. P. 341–344. doi: 10.1111/ijd.14676
- Deroux A., Boccon-Gibod I., Fain O., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema // *Clin Exp Immunol*. 2016. Vol. 185, N 3. P. 332–337. doi: 10.1111/cei.12820
- INSERM. F12-related hereditary angioedema with normal C1Inh. 2020. doi: 10.32388/4bqzm1
- Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 141, N 3. P. 884–885. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015
- Marcelino-Rodriguez I., Callero A., Mendoza-Alvarez A., et al. Bradykinin-Mediated angioedema: an update of the genetic causes and the impact of genomics // *Front Genet*. 2019. Vol. 10. P. 900. doi: 10.3389/fgene.2019.00900
- Steiner U.C., Weber-Chrysochoou C., Helbling A., et al. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study // *Orphanet J Rare Dis*. 2016. Vol. 11, N 1. P. 43. doi: 10.1186/s13023-016-0423-1
- Bouillet L., Launay D., Fain O., et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 111, N 4. P. 290–294. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.012
- Bork K., Meng G., Staubach P., Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course // *Am J Med*. 2006. Vol. 119, N 3. P. 267–274. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
- Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2012. Vol. 130, N 3. P. 692–697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055
- Xu Y.Y., Zhi Y.X., Liu R.L., et al. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014. Vol. 112, N 6. P. 539–544.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.003
- Martinez-Saguer I., Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns // *Pediatrics*. 2016. Vol. 137, N 2. P. e20152411–e20152411. doi: 10.1542/peds.2015-2411

31. Zotter Z., Csuka D., Szabó E., et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Orphanet J Rare Dis*. 2014. Vol. 9. P. 44. doi: 10.1186/1750-1172-9-44
32. Hahn J., Hoffmann T.K., Bock B., et al. Angioedema // *Dtsch Aertzblatt Online*. 2017. Vol. 114, N 29–30. P. 489–496. doi: 10.3238/arztebl.2017.0489
33. Weldon D. Differential diagnosis of angioedema // *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006. Vol. 26, N 4. P. 603–613. doi: 10.1016/j.iac.2006.09.006
34. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010. Vol. 6, N 1. P. 19. doi: 10.1186/1710-1492-6-19
35. Misra L., Khurmi N., Trentman T. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician // *Indian J Anaesth*. 2016. Vol. 60, N 8. P. 534–541. doi: 10.4103/0019-5049.187776
36. Giavina-Bianchi P., Arruda LK., Aun MV., et al. Brazilian guidelines for hereditary angioedema management – 2017 Update Part 1: definition, classification and diagnosis // *Clinics*. 2018. Vol. 73. P. 310. doi: 10.6061/clinics/2018/e310
37. Bowen T., Cicardi M., Farkas H., et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010. Vol. 6, N 1. P. 24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24
38. Caballero T., Baeza M.L., Cabañaset R., et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011. Vol. 21, N 5. P. 333–347.
39. Agostoni A., Aygören-Pürsün E., Binkley K.E., et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond // *J Allergy Clin Immunol*. 2004. Vol. 114, N 3. P. S51–S131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
40. Martinez-Saguer I., Cicardi M., Suffrített C., et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study // *Transfusion*. 2014. Vol. 54, N 6. P. 1552–1561. doi: 10.1111/trf.12501
41. Richards S., Aziz N., Baleet S., et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology // *Genet Med*. 2015. Vol. 17, N 5. P. 405–423. doi: 10.1038/gim.2015.30
42. Farkas H., Martinez-Saguer I., Bork K., et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 72, N 2. P. 300–313. doi: 10.1111/all.13001
43. Aabom A., Andersen K.E., Fagerberg C., et al. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema // *Orphanet J Rare Dis*. 2017. Vol. 12, N 1. P. 55. doi: 10.1186/s13023-017-0604-6
44. Craig T., Aygören-Pürsün E., Bork K., et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema // *World Allergy Organ J*. 2012. Vol. 5, N 12. P. 182–199. doi: 10.1097/WOX.0b013e318279affa
45. Tarzi M.D., Hickey A., Förster T., et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema // *Clin Exp Immunol*. 2007. Vol. 149, N 3. P. 513–516. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03438.x
46. Pedrosa M., Phillips-Angles E., López-Lera A., et al. Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of Type I hereditary angioedema in children // *J Clin Immunol*. 2016. Vol. 36, N 1. P. 16–18. doi: 10.1007/s10875-015-0222-9
47. Karim Y., Griffiths H., Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema // *J Clin Pathol*. 2004. Vol. 57, N 2. P. 213–214. doi: 10.1136/jcp.2003.12021
48. Nielsen E., Johansen H.T., Høgåsen K., et al. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary angioedema // *Scand J Immunol*. 1996. Vol. 44, N 2. P. 185–192. doi: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-298.x
49. Zanichelli A., Azin G.M., Wu M.A., et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired c1-inhibitor deficiency // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 5. P. 1307–1313. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.032
50. Riedl M.A., Bygum A., Lumry W., et al. Safety and Usage of C1-Inhibitor in hereditary angioedema: berinert registry data // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016. Vol. 4, N 5. P. 963–971. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.018
51. O’Shaughnessy D.F., Atterbury C., Maggs P.B., et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant // *Br J Haematol*. 2004. Vol. 126, N 1. P. 11–28. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x
52. Moreno A.S., Valle S.O., Levy S., et al. Coagulation factor XII gene mutation in Brazilian families with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor // *Int Arch Allergy Immunol*. 2015. Vol. 166, N 2. P. 114–120. doi: 10.1159/000376547
53. Firinu D., Bafunno V., Vecchione G., et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: The importance of F12 gene screening // *Clin Immunol*. 2015. Vol. 157, N 2. P. 239–248. doi: 10.1016/j.clim.2015.02.013
54. Germinen A.E., Margaglione M., Pesquero J.B., et al. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 8, N 3. P. 901–911. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.004
55. Aygören-Pürsün E., Bork K. [Hereditäres angioödem. (In German)] // *Internist (Berl)*. 2019. Vol. 60, N 9. P. 987–995. doi: 10.1007/s00108-019-0644-1
56. Bork K., Wulff K., Rossmann H., et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin // *Allergy*. 2019. Vol. 74, N 12. P. 2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
57. Patel N., Suarez L.D., Kapur S., Bielory L. Hereditary angioedema and gastrointestinal complications: an extensive review of the literature // *Case Reports Immunol*. 2015. Vol. 2015. P. 925861. doi: 10.1155/2015/925861
58. Riguzzi C., Losonczy L., Teismann N., et al. Gastrointestinal manifestations of hereditary angioedema diagnosed by ultrasound in the emergency department // *West J Emerg Med*. 2014. Vol. 15, N 7. P. 816–818. doi: 10.5811/westjem.2014.7.21636
59. Farkas H., Harmat G., Kaposi P.N., et al. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema // *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001. Vol. 13, N 10. P. 1225–1230. doi: 10.1097/00042737-200110000-00016

60. Dinkel H.P., Maroske J., Schrod L. Sonographic appearances of the abdominal manifestations of hereditary angioedema // *Pediatr Radiol*. 2001. Vol. 31, N 4. P. 296–298. doi: 10.1007/s002470000409
61. Borum M.L., Ali M.A. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know // *Clin Exp Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, N 7. P. 435–445. doi: 10.2147/CEG.S50465
62. Farkas H., Reshef A., Aberer W., et al. Treatment Effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 6. P. 1671–1678. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.010
63. Farkas H., Kóhalmi K.V., Veszeli N., et al. Safety of plasma-derived C1-inhibitor treatment in pediatric patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency – a long-term survey // *J Allergy Clin Immunol*. 2017. Vol. 139, N 2. P. AB236. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.758
64. Lumry W.R., Li H.H., Levy R.J., et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011. Vol. 107, N 6. P. 529–537.e2. doi: 10.1016/j.anai.2011.08.015
65. Cicardi M., Banerji A., Bracho F., et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema // *N Engl J Med*. 2010. Vol. 363, N 6. P. 532–541. doi: 10.1056/NEJMoa0906393
66. Craig T.J., Levy R.J., Wasserman R.L., et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 4. P. 801–808. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.017
67. Lumry W.R., Farkas H., Moldovan D., et al. Icatibant for multiple hereditary angioedema attacks across the controlled and open-label extension phases of FAST-3 // *Int Arch Allergy Immunol*. 2015. Vol. 168, N 1. P. 44–55. doi: 10.1159/000441060
68. Craig T.J., Rojavin M.A., Machnig T., et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013. Vol. 111, N 3. P. 211–215. doi: 10.1016/j.anai.2013.06.021
69. Maurer M., Aberer W., Bouillet L., et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 2. P. e53773. doi: 10.1371/journal.pone.0053773
70. De Rojas HD., Ibañez E., Longhurst H., et al. Treatment of HAE attacks in the icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals // *Int Arch Allergy Immunol*. 2015. Vol. 167, N 1. P. 21–28. doi: 10.1159/000430864
71. Kawalec P., Holko P., Paszulewicz A., Obtulowicz K. [Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results. (In Polish)] // *Pneumonol Alergol Pol*. 2013. Vol. 81, N 2. P. 95–104.
72. Farkas H., Kóhalmi K.V. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years // *Expert Rev Clin Immunol*. 2018. Vol. 14, N 6. P. 447–460. doi: 10.1080/1744666X.2018.1476851
73. Busse P., Baker J., Martinez-Saguer I., et al. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients // *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017. Vol. 5, N 4. P. 1142–1145. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.033
74. Mühlberg H., Ettl N., Magerl M. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angioedema // *Clin Exp Dermatol*. 2016. Vol. 41, N 4. P. 366–371. doi: 10.1111/ced.12806
75. Cicardi M., Craig T.J., Martinez-Saguer I., et al. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration // *Int Arch Allergy Immunol*. 2013. Vol. 161, Suppl 1. P. 3–9. doi: 10.1159/000351232
76. Aygören-Pürsün E., Martinez-Saguer I., Rusicke E., et al. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany – the Frankfurt experience // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2010. Vol. 6, N 1. P. 21. doi: 10.1186/1710-1492-6-21
77. Betschel S., Badiou J., Binkley K., et al. Canadian hereditary angioedema guideline // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014. Vol. 10, N 1. P. 50. doi: 10.1186/1710-1492-10-50
78. Zuraw B.L., Bork K., Binkley K.E., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel // *Allergy Asthma Proc*. 2012. Vol. 33, N 6. P. 145–156. doi: 10.2500/aap.2012.33.3627
79. Bork K., Wulff K., Hardt J., et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy // *J Allergy Clin Immunol*. 2009. Vol. 124, N 1. P. 129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.038
80. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Ponard D., et al. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009. Vol. 103, N 5. P. 448. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60369-9
81. Boccon-Gibod I., Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema // *Clin Exp Immunol*. 2012. Vol. 168, N 3. P. 303–307. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04574.x
82. Piñero-Saavedra M., González-Quevedo T., de San Pedro B.S., et al. Hereditary angioedema with F12 mutation // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 117, N 5. P. 520–526. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.001
83. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Launay D., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant // *Immunity Inflamm Dis*. 2017. Vol. 5, N 1. P. 29–36. doi: 10.1002/iid3.137
84. Ohsawa I., Honda D., Nagamachi S., et al. Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema // *Allergol Int*. 2014. Vol. 63, N 4. P. 595–602. doi: 10.2332/allergolint.14-OA-0700
85. Betschel S., Badiou J., Binkley K., et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline // *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019. Vol. 15, N 1. P. 72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8
86. Bouillet L., Boccon-Gibod I., Gompel A., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a French cohort // *Eur J Dermatology*. 2017. Vol. 27, N 2. P. 155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948

87. Craig T.J., Bewtra A.K., Hurewitz D., et al. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks // *Allergy Asthma Proc.* 2012. Vol. 33, N 4. P. 354–361. doi: 10.2500/aap.2012.33.3589
88. Pekdemir M., Ersel M., Aksay E., et al. Effective treatment of hereditary angioedema with fresh frozen plasma in an emergency department // *J Emerg Med.* 2007. Vol. 33, N 2. P. 137–139. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.02.024
89. Prematta M., Gibbs J.G., Pratt E.L., et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007. Vol. 98, N 4. P. 383–388. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60886-1
90. Pickering R.J., Good R.A., Kelly J.R., Gewurz H. Replacement therapy in hereditary angioedema // *Lancet.* 1969. Vol. 293, N 7590. P. 326–330. doi: 10.1016/s0140-6736(69)91295-1
91. Magerl M., Germeris A.E., Maas C., et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: update on evaluation and treatment // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017. Vol. 37, N 3. P. 571–584. doi: 10.1016/j.iaac.2017.04.004
92. Wilkerson R.G. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review // *Emerg Med Pract.* 2012. Vol. 14, N 11. P. 1–21.
93. Betschel S., Avilla E., Kanani A., et al. Development of the hereditary angioedema rapid triage tool // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020. Vol. 8, N 1. P. 310–317.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.056
94. Zanichelli A., Vacchini R., Badini M., et al. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients // *Allergy.* 2011. Vol. 66, N 2. P. 192–196. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02433.x
95. 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 Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011. Vol. 112, N 1. P. 58–64. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.02.034
96. Farkas H., Zotter Z., Csuka D., et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor—a long-term survey // *Allergy.* 2012. Vol. 67, N 12. P. 1586–1593. doi: 10.1111/all.12032
97. Aygören-Pürsün E., Sagner I.M., Kreuz W., et al. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II – the natural history // *Allergy.* 2013. Vol. 68, N 8. P. 1034–1039. doi: 10.1111/all.12186
98. Jurado-Palomo J., Muñoz-Caro J.M., López-Serrano M.C., et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2013. Vol. 23, N 1. P. 1–6.
99. Magerl M., Frank M., Lumry W., et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017. Vol. 118, N 1. P. 110–112.
100. Farkas H., Gyenyey L., Gidófalvy E., et al. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures // *J Oral Maxillofac Surg.* 1999. Vol. 57, N 4. P. 404–408. doi: 10.1016/s0278-2391(99)90280-x
101. Sabharwal G., Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update // *F1000 Research.* 2017. Vol. 6. P. 1205. doi: 10.12688/f1000research.11320.1
102. Peled M., Ardekian L., Schnarch A., Laufer D. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases // *Quintessence Int.* 1997. Vol. 28, N 3. P. 169–171.
103. Atkinson J.C., Frank M.M. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema // *J Oral Pathol Med.* 1991. Vol. 20, N 3. P. 139–142. doi: 10.1111/j.1600-0714.1991.tb00908.x
104. Bork K., Bygum A., Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients // *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008. Vol. 100, N 2. P. 153–161. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3
105. Füst G., Farkas H., Csuka D., et al. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema // *Eur J Clin Invest.* 2011. Vol. 41, N 3. P. 256–262. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02402.x
106. Gelfand J.A., Sherins R.J., Alling D.W., Frank M.M. Treatment of hereditary angioedema with danazol // *N Engl J Med.* 1976. Vol. 295, N 26. P. 1444–1448. doi: 10.1056/NEJM197612232952602
107. Maurer M., Magerl M. [Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. (In English, German)] // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011. Vol. 9, N 2. P. 99–107. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07546.x
108. Longhurst H., Cicardi M., Craig T., et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor // *N Engl J Med.* 2017. Vol. 376, N 12. P. 1131–1140. doi: 10.1056/NEJMoa1613627
109. Wintemberger C., Boccon-Gibod I., Launay D., et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients // *Clin Exp Immunol.* 2014. Vol. 178, N 1. P. 112–117. doi: 10.1111/cei.12379
110. Maurer M., Magerl M. [Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. (In English, German)] // *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010. Vol. 8, N 9. P. 663–672. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07450.x
111. Bork K., Hardt J. Hereditary Angioedema: long-term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week // *Int Arch Allergy Immunol.* 2011. Vol. 154, N 1. P. 81–88. doi: 10.1159/000319213.
112. Craig T., Shapiro R., Veghet A., et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. // *Allergy Rhinol (Providence).* 2017. Vol. 8, N 1. P. 13–19. doi: 10.2500/ar.2017.8.0192
113. Fox J., Vegh A.B., Martinez-Sagner I., et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema // *Allergy Asthma Proc.* 2017. Vol. 38, N 3. P. 216–221. doi: 10.2500/aap.2017.38.4038
114. Bygum A., Martinez-Sagner I., Bas M., et al. Use of a C1 inhibitor concentrate in adults ≥65 years of age with hereditary angioedema: findings from the international Berinert® (C1-INH) registry // *Drugs Aging.* 2016. Vol. 33, N 11. P. 819–827. doi: 10.1007/s40266-016-0403-0
115. Saule C., Boccon-Gibod I., Fain O., et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema // *Clin Exp Allergy.* 2013. Vol. 43, N 4. P. 475–482. doi: 10.1111/cea.12055
116. Bouillet L., Longhurst H., Boccon-Gibod I., et al. Disease expression in women with hereditary angioedema // *Am J Obstet Gynecol.* 2008. Vol. 199, N 5. P. 484.e1–484.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.034



117. Ott H.W., Mattle V., Hadziomerovic D., et al. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone // *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007. Vol. 66, N 2. P. 180–184. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02704.x
118. Maitrot-Mantelet L., Agopian A., Gompel A. Antigonadotropic progestogens as contraceptive agents in women with contraindication to combined pill // *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2010. Vol. 3, N 3. P. 441–447. doi: 10.1515/HMBCI.2010.062
119. Bouillet L., Lehmann A., Gompelet A., et al. [Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014). (In French)] // *Press Medicale*. 2015. Vol. 44, N 5. P. 526–532. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.005
120. Longhurst H.J. Hereditary and other orphan angioedemas: A new prophylactic option at last? // *Clin Exp Allergy*. 2013. Vol. 43, N 4. P. 380–382. doi: 10.1111/cea.12088
121. Craig T, Busse P., Gower R.G., et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018. Vol. 121, N 6. P. 673–679. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.025
122. Латышева Т.В., Латышева Е.А., Манто И.А. Долгосрочная профилактика ангиоотёков у пациентов с НАО // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16, № 3. С. 75–83. doi: 10.36691/RJA1213
123. Bork K., Wulff K., Witzke G., Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII) // *Allergy*. 2017. Vol. 72, N 2. P. 320–324. doi: 10.1111/all.13076
124. Gower R.G., Busse P.J., Aygören-Pürsün E., et al. Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies // *World Allergy Organ J*. 2011. Vol. 4, N 2. P. S9–S21. doi: 10.1097/WOX.0b013e31821359a2
125. Caballero T., Farkas H., Bouillet L., 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. Vol. 129, N 2. P. 308–320. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.025
126. Bork K., Fischer B., Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy // *Am J Med*. 2003. Vol. 114, N 4. P. 294–298. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01526-7
127. Banerji A., Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema // *Women's Heal (Lond)*. 2016. Vol. 12, N 3. P. 351–361. doi: 10.2217/whe.16.6
128. González-Quevedo T., Larco J.I., Marcos C., et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency // *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016. Vol. 26, N 3. P. 161–167. doi: 10.18176/jiaci.0037
129. Milingos D.S., Madhuvrata P., Dean J., et al. Hereditary angioedema and pregnancy: successful management of recurrent and frequent attacks of angioedema with C1-inhibitor concentrate, danazol and tranexamic acid – a case report // *Obstet Med*. 2009. Vol. 2, N 3. P. 123–125. doi: 10.1258/om.2009.090003

## REFERENCES

1. Maurer M, Magerl M, Ansotegui I, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. *Allergy*. 2018;73(8):1575–1596. doi: 10.1111/all.13384
2. Caballero T, Baeza ML, Cabañas R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part II. Treatment, follow-up, and special situations. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):422–441; quiz 442–3.
3. Cicardi M, Aberer W, Banerji A, et al. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group. *Allergy*. 2014;69(5):602–616. doi: 10.1111/all.12380
4. Obtulowicz K. Bradykinin-mediated angioedema. *Polish Arch Intern Med*. 2016;126(1-2):76–85. doi: 10.20452/pamw.3273
5. Picard C, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the international union of immunological societies expert committee for primary immunodeficiency 2015. *J Clin Immunol*. 2015;35(8):696–726. doi: 10.1007/s10875-015-0201-1
6. Germenis AE, Speletas M. The genetics of hereditary angioedema the iceberg slowly emerges. *J Angioedema*. 2016;2(1):8–17.
7. Germenis AE, Speletas M. Genetics of hereditary angioedema revisited. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;51(2):170–182. doi: 10.1007/s12016-016-8543-x
8. Davis A, Lu F, Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor. *Thromb Haemost*. 2010;104(11):886–893. doi: 10.1160/TH10-01-0073
9. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema. *Immunotherapy*. 2014;6(5):533–551. doi: 10.2217/imt.14.33
10. Kaplan AP, Joseph K. Pathogenesis of hereditary angioedema: the role of the bradykinin-forming cascade. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2017;37(3):513–525. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.001
11. Caccia S, Suffritti C, Cicardi M. Pathophysiology of hereditary angioedema. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2014;27(4):159–163. doi: 10.1089/ped.2014.0425
12. Bas M, Adams V, Suvorava T, et al. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. *Allergy*. 2007;62(8):842–856. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01427.x
13. Levi M, Cohn DM, Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3(1):38–43. doi: 10.1002/rth2.12175
14. Van Geffen M, Cugno M, Lap P, et al. Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Clin Exp Immunol*. 2012;167(3):472–478. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04541.x
15. Cicardi M, Suffritti C, Perego F, Caccia S. Novelty in the diagnosis and treatment of angioedema. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(4):212–221. doi: 10.18176/jiaci.0087
16. Bafunno V, Firinu D, D'Apolito M, et al. Mutation of the angiotensin-converting enzyme 1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(3):1009–1017. doi: 10.1016/j.jaci.2017.05.02
17. Bork K, Wulff K, Steinmüller-Magin L, et al. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene. *Allergy*. 2018;73(2):442–450. doi: 10.1111/all.13270

18. Veronez CL, Aabom A, Martin RP, et al. Genetic Variation of Kallikrein-Kinin System and Related Genes in Patients With Hereditary Angioedema. *Front Med.* 2019;6:28. doi: 10.3389/fmed.2019.00028
19. Bork K, Aygören-Pürsün E, Bas M, et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int.* 2019;28(1):16–29. doi: 10.1007/s40629-018-0088-5
20. Alonso ML, Valle SO, Tórtora RP, et al. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian single-center cohort. *Int J Dermatol.* 2019;59(3):341–344. doi: 10.1111/ijd.14676
21. Deroux A, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and factor XII mutation: a series of 57 patients from the French National Center of Reference for Angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2016;185(3):332–337. doi: 10.1111/cei.12820
22. INSERM. F12-related hereditary angioedema with normal C1Inh. 2020. doi: 10.32388/4bqzm1
23. Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):884–885. doi: 10.1016/j.jaci.2018.01.015
24. Marcelino-Rodriguez I, Callero A, Mendoza-Alvarez A, et al. Bradykinin-Mediated angioedema: an update of the genetic causes and the impact of genomics. *Front Genet.* 2019;10:900. doi: 10.3389/fgene.2019.00900
25. Steiner UC, Weber-Chrysochoou C, Helbling A, et al. Hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11(1):43. doi: 10.1186/s13023-016-0423-1
26. Bouillet L, Launay D, Fain O, et al. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(4):290–294. doi: 10.1016/j.anai.2013.07.012
27. Bork K, Meng G, Staubach P, Hardt J. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119(3):267–274. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.064
28. Bork K, Hardt J, Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):692–697. doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.055
29. Xu YY, Zhi YX, Liu RL, et al. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;112(6):539–544.e1. doi: 10.1016/j.anai.2014.03.003
30. Martinez-Saguer I, Farkas H. Erythema marginatum as an early symptom of hereditary angioedema: case report of 2 newborns. *Pediatrics.* 2016;137(2):e20152411–e20152411. doi: 10.1542/peds.2015-2411
31. Zotter Z, Csuka D, Szabó E, et al. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9:44. doi: 10.1186/1750-1172-9-44
32. Hahn J, Hoffmann TK, Bock B, et al. Angioedema. *Dtsch Arzteblatt Online.* 2017;114(29–30):489–496. doi: 10.3238/arztebl.2017.0489
33. Weldon D. Differential diagnosis of angioedema. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2006;26(4):603–613. doi: 10.1016/j.iac.2006.09.006
34. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):19. doi: 10.1186/1710-1492-6-19
35. Misra L, Khurmi N, Trentman T. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician. *Indian J Anaesth.* 2016;60(8):534–541. doi: 10.4103/0019-5049.187776
36. Giavina-Bianchi P, Arruda LK, Aun MV, et al. Brazilian guidelines for hereditary angioedema management – 2017 Update Part I: definition, classification and diagnosis. *Clinics.* 2018;73:310. doi: 10.6061/clinics/2018/e310
37. Bowen T, Cicardi M, Farkas H, et al. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):24. doi: 10.1186/1710-1492-6-24
38. Caballero T, Baeza ML, Cabañaset R, et al. Consensus statement on the diagnosis, management, and treatment of angioedema mediated by bradykinin. Part I. Classification, epidemiology, pathophysiology, genetics, clinical symptoms, and diagnosis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(5):333–347.
39. Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(3):S51–S131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047
40. Martinez-Saguer I, Cicardi M, Suffritti C, et al. Pharmacokinetics of plasma-derived C1-esterase inhibitor after subcutaneous versus intravenous administration in subjects with mild or moderate hereditary angioedema: the PASSION study. *Transfusion.* 2014;54(6):1552–1561. doi: 10.1111/trf.12501
41. Richards S, Aziz N, Baleet S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–423. doi: 10.1038/gim.2015.30
42. Farkas H, Martinez-Saguer I, Bork K, et al. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2017;72(2):300–313. doi: 10.1111/all.13001
43. Aabom A, Andersen KE, Fagerberg C, et al. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema. *Orphanet J Rare Dis.* 2017;12(1):55. doi: 10.1186/s13023-017-0604-6
44. Craig T, Aygören-Pürsün E, Bork K, et al. WAO Guideline for the management of hereditary angioedema. *World Allergy Organ J.* 2012;5(12):182–199. doi: 10.1097/WOX.0b013e318279affa
45. Tarzi MD, Hickey A, Förster T, et al. An evaluation of tests used for the diagnosis and monitoring of C1 inhibitor deficiency: normal serum C4 does not exclude hereditary angio-oedema. *Clin Exp Immunol.* 2007;149(3):513–516. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03438.x
46. Pedrosa M, Phillips-Angles E, López-Lera A, et al. Complement study versus C1NH gene testing for the diagnosis of Type I hereditary angioedema in children. *J Clin Immunol.* 2016;36(1):16–18. doi: 10.1007/s10875-015-0222-9
47. Karim Y, Griffiths H, Deacock S. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema. *J Clin Pathol.* 2004;57(2):213–214. doi: 10.1136/jcp.2003.12021
48. Nielsen E, Johansen HT, Høgåsen K, et al. Activation of the complement, coagulation, fibrinolytic and kallikrein-kinin systems during attacks of hereditary an-

- gioedema. *Scand J Immunol.* 1996;44(2):185–192. doi: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-298.x
49. Zanichelli A, Azin GM, Wu MA, et al. Diagnosis, course, and management of angioedema in patients with acquired c1-inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(5):1307–1313. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.032
  50. Riedl MA, Bygum A, Lumry W, et al. Safety and Usage of C1-Inhibitor in hereditary angioedema: berinert registry data. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(5):963–971. doi: 10.1016/j.jaip.2016.04.018
  51. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Maggs PB, et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol.* 2004;126(1):11–28. doi: 10.1111/j.1365-2141.2004.04972.x
  52. Moreno AS, Valle SO, Levy S, et al. Coagulation factor XII gene mutation in Brazilian families with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;166(2):114–120. doi: 10.1159/000376547
  53. Firinu D, Bafunno V, Vecchione G, et al. Characterization of patients with angioedema without wheals: The importance of F12 gene screening. *Clin Immunol.* 2015;157(2):239–248. doi: 10.1016/j.clim.2015.02.013
  54. Germenis AE, Margaglione M, Pesquero JB, et al. International consensus on the use of genetics in the management of hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;8(3):901–911. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.004
  55. Aygören-Pürsün E, Bork K. [Hereditäres angioödem. (In German)]. *Internist (Berl).* 2019;60(9):987–995. doi: 10.1007/s00108-019-0644-1
  56. Bork K, Wulff K, Rossmann H, et al. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin. *Allergy.* 2019;74(12):2479–2481. doi: 10.1111/all.13869
  57. Patel N, Suarez LD, Kapur S, Bielory L. et al. Hereditary angioedema and gastrointestinal complications: an extensive review of the literature. *Case Reports Immunol.* 2015;(2015):925861. doi: 10.1155/2015/925861
  58. Riguzzi C, Losonczy L, Teismann N, et al. Gastrointestinal manifestations of hereditary angioedema diagnosed by ultrasound in the emergency department. *West J Emerg Med.* 2014;15(7):816–818. doi: 10.5811/westjem.2014.7.21636
  59. Farkas H, Harmat G, Kaposi PN, et al. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(10):1225–1230. doi: 10.1097/00042737-200110000-00016
  60. Dinkel HP, Maroske J, Schrod L. Sonographic appearances of the abdominal manifestations of hereditary angioedema. *Pediatr Radiol.* 2001;31(4):296–298. doi: 10.1007/s002470000409
  61. Borum ML, Ali MA. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;20(7):435–445. doi: 10.2147/CEG.S50465
  62. Farkas H, Reshef A, Aberer W, et al. Treatment effect and safety of icatibant in pediatric patients with hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(6):1671–1678. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.010
  63. Farkas H, Kóhalmi KV, Veszeli N, et al. Safety of plasma-derived C1-inhibitor treatment in pediatric patients with hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency — a long-term survey. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(2):AB236. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.758
  64. Lumry WR, Li HH, Levy RJ, et al. Randomized placebo-controlled trial of the bradykinin B2 receptor antagonist icatibant for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: the FAST-3 trial. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;107(6):529–537.e2. doi: 10.1016/j.anai.2011.08.015
  65. Cicardi M, Banerji A, Bracho F, et al. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. *N Engl J Med.* 2010;363(6):532–541. doi: 10.1056/NEJMoa0906393
  66. Craig TJ, Levy RJ, Wasserman RL, et al. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(4):801–808. doi: 10.1016/j.jaci.2009.07.017
  67. Lumry WR, Farkas H, Moldovan D, et al. Icatibant for multiple hereditary angioedema attacks across the controlled and open-label extension phases of FAST-3. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(1):44–55. doi: 10.1159/000441060
  68. Craig TJ, Rojavin MA, Machnig T, et al. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2013;111(3):211–215. doi: 10.1016/j.anai.2013.06.021
  69. Maurer M, Aberer W, Bouillet L, et al. Hereditary angioedema attacks resolve faster and are shorter after early icatibant treatment. *PLoS One.* 2013;8(2):e53773. doi: 10.1371/journal.pone.0053773
  70. de Rojas HD, Ibañez E, Longhurst H, et al. Treatment of HAE attacks in the icatibant outcome survey: an analysis of icatibant self-administration versus administration by health care professionals. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167(1):21–28. doi: 10.1159/000430864
  71. Kawalec P, Holko P, Paszulewicz A, Obtłowicz K. [Administration of conestat alfa, human C1 esterase inhibitor and icatibant in the treatment of acute angioedema attacks in adults with hereditary angioedema due to C1 esterase inhibitor deficiency. Treatment comparison based on systematic review results. (In Polish)]. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(2):95–104.
  72. Farkas H, Kóhalmi KV. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(6):447–460. doi: 10.1080/1744666X.2018.1476851
  73. Busse P, Baker J, Martinez-Saguer I, et al. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1142–1145. doi: 10.1016/j.jaip.2016.12.033
  74. Mühlberg H, Ettl N, Magerl M. An analysis of the teaching of intravenous self-administration in patients with hereditary angio-oedema. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(4):366–371. doi: 10.1111/ced.12806
  75. Cicardi M, Craig TJ, Martinez-Saguer I, et al. Review of recent guidelines and consensus statements on hereditary angioedema therapy with focus on self-administration. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(Suppl 1):3–9. doi: 10.1159/000351232
  76. Aygören-Pürsün E, Martinez-Saguer I, Rusicke E, et al. On demand treatment and home therapy of hereditary angioedema in Germany – the Frankfurt experience. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):21. doi: 10.1186/1710-1492-6-21
  77. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):50. doi: 10.1186/1710-1492-10-50
  78. Zuraw BL, Bork K, Binkley KE, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an inter-

- national expert panel. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(6):145–156. doi: 10.2500/aap.2012.33.3627
79. Bork K, Wulff K, Hardt J, et al. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(1):129–134. doi: 10.1016/j.jaci.2009.03.038
80. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Ponard D, et al. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;103(5):448. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60369-9
81. Boccon-Gibod I, Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema. *Clin Exp Immunol.* 2012;168(3):303–307. doi: 10.1111/j.1365-2249.2012.04574.x
82. Piñero-Saavedra M, González-Quevedo T, de San Pedro BS, et al. Hereditary angioedema with F12 mutation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(5):520–526. doi: 10.1016/j.anai.2016.09.001
83. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant. *Immunity Inflamm Dis.* 2017;5(1):29–36. doi: 10.1002/iid3.137
84. Ohsawa I, Honda D, Nagamachi S, et al. Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema. *Allergol Int.* 2014;63(4):595–602. doi: 10.2332/allergolint.14-OA-0700
85. Betschel S, Badiou J, Binkley K, et al. The International/Canadian Hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15(1):72. doi: 10.1186/s13223-019-0376-8
86. Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert®) in a French cohort. *Eur J Dermatology.* 2017;27(2):155–159. doi: 10.1684/ejd.2016.2948
87. Craig TJ, Bewtra AK, Hurewitz D, et al. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(4):354–361. doi: 10.2500/aap.2012.33.3589
88. Pekdemir M, Ersel M, Aksay E, et al. Effective treatment of hereditary angioedema with fresh frozen plasma in an emergency department. *J Emerg Med.* 2007;33(2):137–139. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.02.024
89. Prematta M, Gibbs JG, Pratt EL, et al. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98(4):383–388. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60886-1
90. Pickering RJ, Good RA, Kelly JR, Gewurz H. et al. Replacement therapy in hereditary angioedema. *Lancet.* 1969;293(7590):326–330. doi: 10.1016/s0140-6736(69)91295-1
91. Magerl M, Germenis AE, Maas C, et al. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: update on evaluation and treatment. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2017;37(3):571–584. doi: 10.1016/j.iac.2017.04.004
92. Wilkerson RG. Angioedema in the emergency department: an evidence-based review. *Emerg Med Pract.* 2012;14(11):1–21.
93. Betschel S, Avilla E, Kanani A, et al. Development of the hereditary angioedema rapid triage tool. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(1):310–317.e3. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.056
94. Zanichelli A, Vacchini R, Badini M, et al. 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(2):192–196. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02433.x
95. Bork K, Hardt J, Staubach-Renz P, Witzke G. et al. 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 Surgery Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2011;112(1):58–64. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.02.034
96. Farkas H, Zotter Z, Csuka D, et al. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor – a long-term survey. *Allergy.* 2012;67(12):1586–1593. doi: 10.1111/all.12032
97. Aygören-Pürsün E, Sagner IM, Kreuz W, et al. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II – the natural history. *Allergy.* 2013;68(8):1034–1039. doi: 10.1111/all.12186
98. Jurado-Palomo J, Muñoz-Caro JM, López-Serrano MC, et al. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013;23(1):1–6.
99. Magerl M, Frank M, Lumry W, et al. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;118(1):110–112. doi: 10.1016/j.anai.2016.10.006
100. Farkas H, Gyenyey L, Gidófalvy E, et al. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(4):404–408. doi: 10.1016/s0278-2391(99)90280-x
101. Sabharwal G., Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update. 2017;6:1205. *F1000 Research.* doi: 10.12688/f1000research.11320.1
102. Peled M, Ardekian L, Schnarch A, Laufer D. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases. *Quintessence Int.* 1997;28(3):169–171.
103. Atkinson JC, Frank MM. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. *J Oral Pathol Med.* 1991;20(3):139–142. doi: 10.1111/j.1600-0714.1991.tb00908.x
104. Bork K, Bygum A, Hardt J. Benefits and risks of danazol in hereditary angioedema: a long-term survey of 118 patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;100(2):153–161. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60424-3
105. Füst G, Farkas H, Csuka D, et al. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(3):256–262. doi: 10.1111/j.1365-2362.2010.02402.x
106. Gelfand JA, Sherins RJ, Alling DW, Frank MM. Treatment of hereditary angioedema with danazol. *N Engl J Med.* 1976;295(26):1444–1448. doi: 10.1056/NEJM197612232952602
107. Maurer M, Magerl M. [Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen derivatives: a critical appraisal and potential alternatives. (In English, German)]. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011;9(2):99–107. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07546.x
108. Longhurst H, Cicardi M, Craig T, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med.* 2017;376(12):1131–1140. doi: 10.1056/NEJMoal1613627

109. Wintenberger C, Boccon-Gibod I, Launay D, et al. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):112–117. doi: 10.1111/cei.12379
110. Maurer M, Magerl M. [Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options. (In English, German)]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8(9):663–672. doi: 10.1111/j.1610-0387.2010.07450.x
111. Bork K, Hardt J. Hereditary Angioedema: long-term treatment with one or more injections of C1 inhibitor concentrate per week. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154(1):81–88. doi: 10.1159/000319213
112. Craig T, Shapiro R, Veghet A, et al. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2017;8(1):13–19. doi: 10.2500/ar.2017.8.0192
113. Fox J, Vegh AB, Martinez-Saguer I, et al. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema. *Allergy Asthma Proc*. 2017;38(3):216–221. doi: 10.2500/aap.2017.38.4038
114. Bygum A, Martinez-Saguer I, Bas M, et al. Use of a C1 Inhibitor Concentrate in Adults  $\geq 65$  Years of Age with Hereditary Angioedema: Findings from the International Berinert® (C1-INH) Registry. *Drugs Aging*. 2016;33(11):819–827. doi: 10.1007/s40266-016-0403-0
115. Saule C, Boccon-Gibod I, Fain O, et al. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):475–482. doi: 10.1111/cea.12055
116. Bouillet L, Longhurst H, Boccon-Gibod I, et al. Disease expression in women with hereditary angioedema. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(5):484.e1–484.e4. doi: 10.1016/j.ajog.2008.04.034
117. Ott HW, Mattle V, Hadziomerovic D, et al. Treatment of hereditary angioneurotic oedema (HANE) with tibolone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(2):180–184. doi: 10.1111/j.1365-2265.2006.02704.x
118. Maitrot-Mantelet L, Agopian A, Gompel A, et al. Antigonadotropic progestogens as contraceptive agents in women with contraindication to combined pill. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2010;3(3):441–447. doi: 10.1515/HMBCI.2010.062
119. Bouillet L, Lehmann A, Gompelet A, al. [Hereditary angioedema treatments: Recommendations from the French national center for angioedema (Bordeaux consensus 2014). (In French)]. *Press Medicale*. 2015;44(5):526–532. doi: 10.1016/j.lpm.2015.01.005
120. Longhurst HJ. Hereditary and other orphan angioedemas: A new prophylactic option at last? *Clin Exp Allergy*. 2013;43(4):380–382. doi: 10.1111/cea.12088
121. Craig T, Busse P, Gower RG, et al. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(6):673–679. doi: 10.1016/j.anai.2018.07.025
122. Latysheva TV, Latysheva EA, Manto IA. Long-term prevention of angioedema in patients with NAO. *Russian Allergological Journal*. 2019;16(3):75–83. doi: 10.36691/RJA1213
123. Bork K, Wulff K, Witzke G, Hardt J. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII). *Allergy*. 2017;72(2):320–324. doi: 10.1111/all.13076.
124. Gower RG, Busse PJ, Aygören-Pürsün E, et al. Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2 Suppl):S9–S21. doi: 10.1097/WOX.0b013e31821359a2
125. Caballero T, Farkas H, Bouillet L, 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(2):308–320. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.025
126. Bork K, Fischer B, Dewald G. Recurrent episodes of skin angioedema and severe attacks of abdominal pain induced by oral contraceptives or hormone replacement therapy. *Am J Med*. 2003;114(4):294–298. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01526-7
127. Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. *Women's Heal (Lond)*. 2016;12(3):351–361. doi: 10.2217/whe.16.6
128. González-Quevedo T, Larco JI, Marcos C, et al. Management of pregnancy and delivery in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(3):161–167. doi: 10.18176/jiaci.0037
129. Milingos DS, Madhuvrata P, Dean J, et al. Hereditary angioedema and pregnancy: successful management of recurrent and frequent attacks of angioedema with C1-inhibitor concentrate, danazol and tranexamic acid – a case report. *Obstet Med*. 2009;2(3):123–125. doi: 10.1258/om.2009.090003

## Приложение А1.

СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ ПО РАЗРАБОТКЕ И ПЕРЕСМОТРУ  
КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ**Члены рабочей группы:**

*Близнец Елена Александровна*, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

*Викторова Екатерина Андреевна*, к.м.н., зав. приёмным отделением НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, врач иммунолог-аллерголог, педиатр

*Вишнева Елена Александровна*, д.м.н., зам. руководителя по науке НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

*Джобавва Элисо Мурмановна*, д.м.н., профессор, член Ассоциации гинекологов-эндокринологов России, Ассоциации «Квантовая медицина», Российской ассоциации акушеров-гинекологов, врач акушер-гинеколог

*Ильина Наталья Ивановна*, д.м.н., профессор, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), зам. директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе, главный врач

*Кузьменко Наталья Борисовна*, к.м.н., зав. отделением эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачёва, врач аллерголог-иммунолог, педиатр

*Латышева Елена Александровна*, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ГОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

*Латышева Татьяна Васильевна*, д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ, зав. отделением иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

*Манто Ирина Александровна*, научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России

*Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна*, д.м.н., профессор, академик РАН, президент Исполкома Союза педиатров России, паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН, зав. кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России

*Ненашева Наталья Михайловна*, д.м.н., профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии РМАНПО

*Пампура Александр Николаевич*, д.м.н., профессор, руководитель отдела аллергологии и клинической иммунологии ОСП «НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

*Поляков Александр Владимирович*, д.б.н., профессор, чл.-корр. РАН, зав. лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

*Селимзянова Лилия Робертовна*, к.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

*Щербина Анна Юрьевна*, д.м.н., профессор, зам. директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, зав. отделением клинической иммунологии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

## Приложение А2.

## МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций**

1. врач-акушер-гинеколог;
2. врач-аллерголог-иммунолог;
3. врач-анестезиолог-реаниматолог;
4. врач-гастроэнтеролог;
5. врач-генетик;
6. врач-дерматовенеролог;
7. врач-детский хирург;
8. врач-лабораторный генетик;
9. врач-неонатолог;
10. врач общей практики (семейный врач);
11. врач-ортодонт;
12. врач-оториноларинголог;

13. врач-педиатр;
14. врач-педиатр городской (районный);
15. врач-педиатр участковый;
16. врач-пластический хирург;
17. врач по гигиене детей и подростков;
18. врач по гигиене труда;
19. врач по общей гигиене;
20. врач приемного отделения;
21. врач скорой медицинской помощи;
22. врач-стоматолог;
23. врач-стоматолог детский;
24. врач-стоматолог-ортопед;
25. врач-стоматолог-терапевт;
26. врач-стоматолог-хирург;
27. врач-терапевт;
28. врач-терапевт подростковый;
29. врач-терапевт участковый;
30. врач-терапевт участковый цехового врачебного участка;
31. врач-трансфузиолог;
32. врач функциональной диагностики;
33. врач-хирург;
34. врач-челюстно-лицевой хирург;
35. врач-эндоскопист;
36. старший врач станции (отделения) скорой медицинской помощи.

#### Методология разработки клинических рекомендаций

Члены рабочей группы (Латышева Елена Александровна и Манто Ирина Александровна) независимо друг от друга выполняли системати-

ческий поиск и отбор публикаций независимо друг от друга с 01.08.2019 по 23.09.2019. Поиск проводился в поисковой системе PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), Кокрановской библиотеке (<http://www.cochranelibrary.com/>), научной электронной библиотеке eLIBRARY.ru (<http://elibrary.ru/defaultx.asp>), базе данных EMBASE ([https://www.elsevier.com/solutions/embase\\_biomedical\\_research](https://www.elsevier.com/solutions/embase_biomedical_research)), а также по регистрам клинических испытаний (<https://clinicaltrials.gov/> и [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr\\_search/search](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr_search/search)). Было найдено 250 публикаций, из них отобрано 110. В случае возникновения разногласий при отборе публикаций привлекались остальные члены рабочей группы. На основании отобранных публикаций оба эксперта независимо друг от друга сформулировали тезис-рекомендации, которые были оценены с помощью шкал оценки уровней достоверности доказательств и методов диагностики, оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств), оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств) (Приложение 1, Приложение 2, Приложение 3). В дальнейшем каждая тезис-рекомендация была тщательно обсуждена на общем собрании рабочей группы, во всех случаях разногласия был достигнут консенсус.

#### Приложение 1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

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

#### Приложение 2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа



3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Приложение 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

### Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию не реже чем 1 раз в 3 года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, ле-

чения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

### Приложение А3.

#### СПРАВОЧНЫЕ МАТЕРИАЛЫ, ВКЛЮЧАЯ СООТВЕТСТВИЕ ПОКАЗАНИЙ К ПРИМЕНЕНИЮ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ, СПОСОБОВ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ; ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

##### Приложение А3.1. Связанные документы

1. Федеральный закон от 25.12.2018 № 489 489-ФЗ «О внесении изменений в статью 40 Федерального закона «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» и Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» по вопросам клинических рекомендаций».
2. Приказ Минздрава России № 103н от 28.02.2019 «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации».
3. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 20.12.2012 № 1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».
5. Постановление Правительства РФ от 26.04.2012 № 403 «О порядке ведения Федерального регистра лиц, страдающих жизнеугрожающими и хроническими прогрессирующими редкими (орфанными) заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни граждан или их инвалидности, и его регионального сегмента».
6. Приказ Министерства труда и социального развития РФ от 27.08.2019 № 585н «О классификациях и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 16.04.2012 № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи».
8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15.11.2012 № 917н «Об утверждении Поряд-

ка оказания медицинской помощи больным с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».

9. Государственный реестр лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru>).

### Приложение А3.2. Противопоказания и побочные эффекты от препаратов для долгосрочной профилактики

Препараты	Противопоказания	Побочные эффекты
Даназол	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дети (до достижения V стадии половой зрелости по Таннеру)</li> <li>• Беременные и кормящие женщины</li> <li>• Рак молочных желез</li> <li>• Карцинома простаты</li> <li>• Нефротический синдром</li> <li>• Тяжелые печеночная и/или сердечная и/или почечная недостаточности</li> <li>• Порфирия</li> <li>• Тромбоэмболия и тромбозы в анамнезе</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Себорея</li> <li>• Акне</li> <li>• Гирсутизм</li> <li>• Нарушение менструации</li> <li>• Вирилизация</li> <li>• Атрофия/гипотрофия молочных желёз</li> <li>• Гепатотоксичность</li> <li>• Рабдомиолиз</li> <li>• Полицилемия</li> <li>• Нарушение липидного обмена (ожирение, атеросклероз)</li> <li>• Артериальная гипертензия</li> </ul>
#Транексамовая кислота**	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбозы или риск их развития</li> <li>• Нарушения зрения и цветовосприятия</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Слабость и постуральная гипотензия</li> <li>• Диарея</li> <li>• Боли в животе</li> <li>• Дисменорея</li> <li>• Тромбозы</li> <li>• Мышечные судороги</li> <li>• Некролиз мышц</li> </ul>
#Ингибитор С1-эстеразы человека	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Детский возраст до 2 лет</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоз</li> <li>• Местные реакции в месте инъекции</li> </ul>
#Прогестагены	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровотечения из половых путей неясной этиологии</li> <li>• Рак молочных желез (в том числе в анамнезе)</li> <li>• Тяжелые заболевания печени</li> <li>• Мигрень с очаговой симптоматикой</li> <li>• Тромбозы и тромбоэмболия (в том числе в анамнезе)</li> <li>• Ишемическая болезнь сердца (в том числе в анамнезе)</li> <li>• СКВ с антифосфолипидными антителами</li> <li>• Гепатоцеллюлярная карцинома</li> <li>• Злокачественная гепатома</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кровянистые выделения</li> <li>• Акне</li> <li>• Смена настроения</li> <li>• Тошнота</li> <li>• Рвота</li> <li>• Головная боль</li> <li>• Набор веса</li> <li>• Онкологические заболевания</li> </ul>

### Приложение А3.3. Обследование перед началом и во время приёма препаратов для долгосрочной профилактики

Препараты	Обследование перед назначением	Обследование 1 раз в 6 месяцев	Ежегодное обследование
Даназол	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Общий анализ крови</li> <li>• УЗИ органов брюшной полости</li> <li>• Печеночные ферменты</li> <li>• Липидный профиль</li> <li>• Общий анализ мочи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При осмотре: стигмы вирилизации, масса тела, АД</li> <li>• Общий анализ крови</li> <li>• УЗИ органов брюшной полости</li> <li>• Печеночные ферменты</li> <li>• Липидный профиль</li> <li>• Общий анализ мочи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• УЗИ органов брюшной полости</li> <li>• <math>\alpha</math>-Фетопроtein</li> </ul>
#Транексамовая кислота**	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Коагулограмма</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Биохимический анализ крови: печеночные ферменты, показатели работы почек, КФК</li> <li>• Общий анализ мочи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Осмотр врачом-офтальмологом</li> </ul>

#Ингибитор С1-эстеразы человека	<ul style="list-style-type: none"> <li>Серологическое исследование на ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С, парвовирус В19</li> </ul>	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Серологическое исследование на ВИЧ, вирус гепатита В, вирус гепатита С, парвовирус В19</li> </ul>
#Прогестагены	Консультация акушера-гинеколога	Не проводится	Консультация акушера-гинеколога

**Приложение А3.4. #Прогестагены в качестве долгосрочной профилактики**

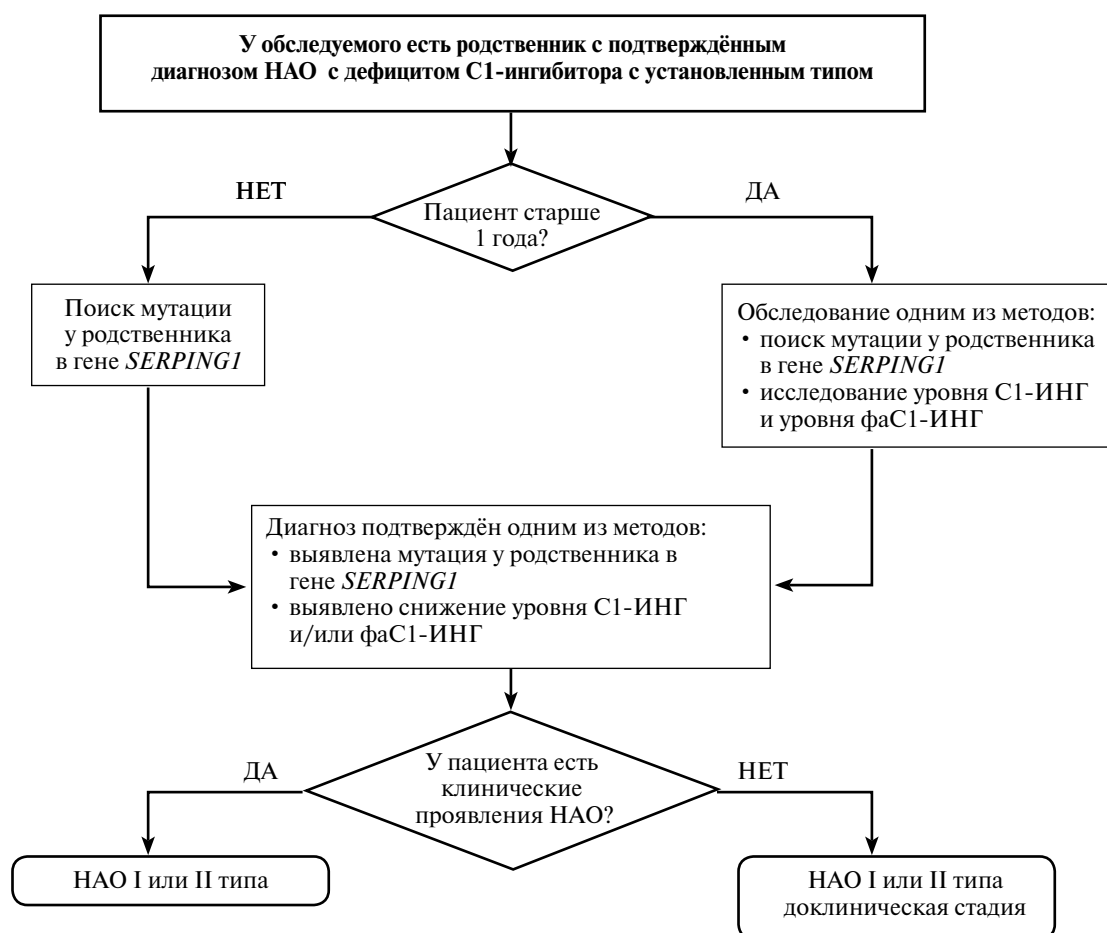
Препарат [115, 125]	Дозировка
#Дезогестрел	0,075 мг/сут
#Линэстренол (в высоких дозах)	5–10 мг/сут

**Приложение Б.**

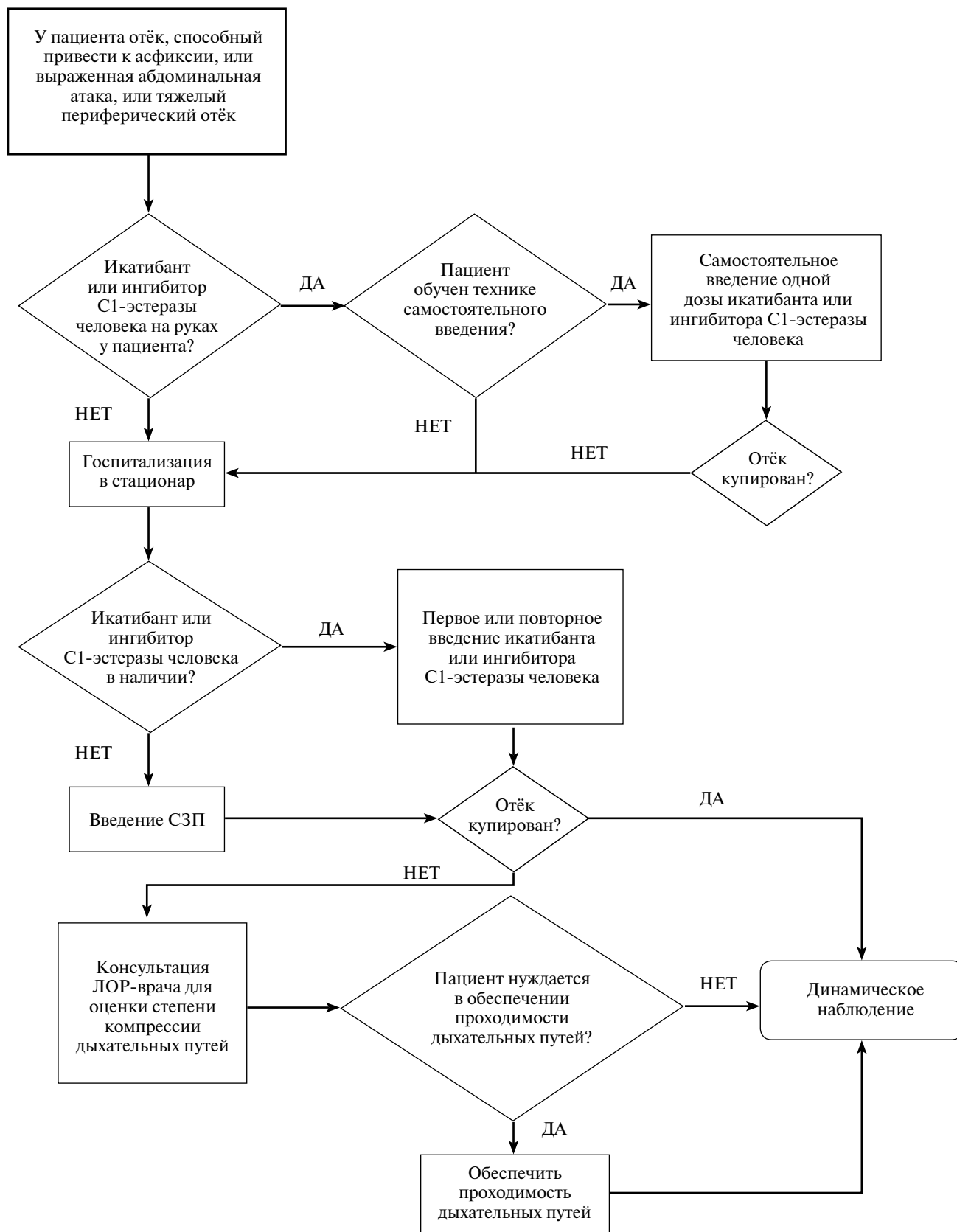
**АЛГОРИТМЫ ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА**

**Приложение Б1. Алгоритм диагностики наследственного ангиоотёка I и II типов у родственников пациента**

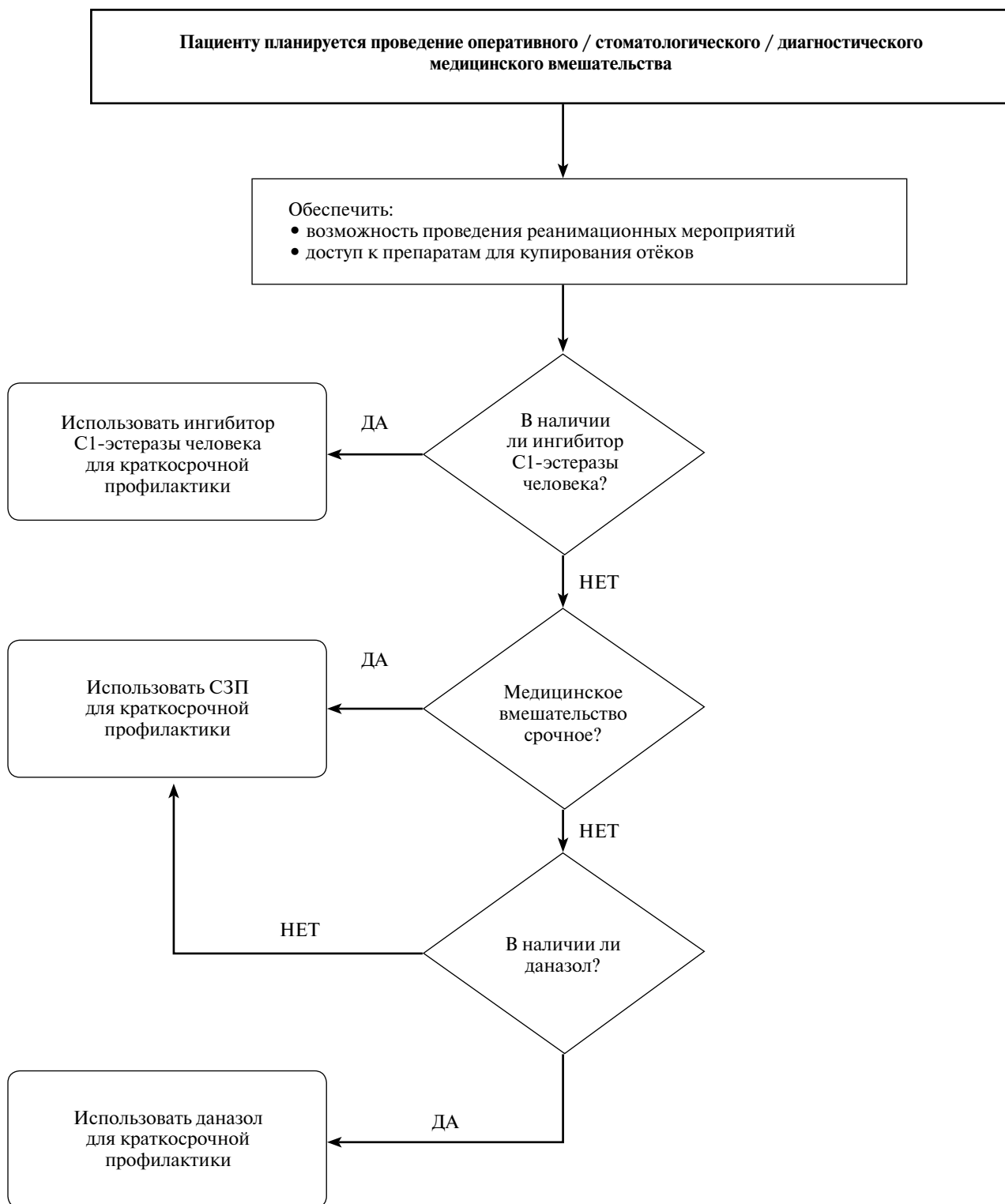
При получении сомнительных результатов обследования при наличии расхождения между данными клинической картины и данными обследования необходимо проведение обследования по алгоритму как у первого выявленного пациента в семье.



**Приложение Б2. Купирование атаки у пациента с установленным диагнозом наследственного ангиоотёка**



**Приложение Б3. Краткосрочная профилактика у пациентов с установленным диагнозом наследственного ангиоотёка I или II типов**



## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПАЦИЕНТА

**Приложение В1. Информация для пациента**

Наследственный ангиоотёк (НАО) — редкое заболевание, связанное со снижением или недостаточной функциональной активностью C1 ингибитора системы комплемента человека, что приводит к развитию частых отёков различных частей тела — рук, ног, лица, брюшной полости, гортани.

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

НАО — это наследственное заболевание. При обнаружении заболевания у одного из членов семьи все остальные должны быть обследованы. У 1/4 пациентов нет предшествующего семейного анамнеза болезни. Риск наследования НАО ребёнком составляет около 50%.

Пациенты должны быть обеспечены препаратами для купирования отёков и обучены технике

их введения. Препараты для купирования отёков должны всегда находиться при пациенте.

Пациентам запрещено применение, ингибиторов АПФ/блокаторов АТ-рецепторов, эстрогенов (контрацептивов, заместительной гормональной терапии), так как данные препараты могут привести к появлению отёков (в том числе жизнеугрожающей локализации).

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

Показаны своевременная и адекватная коррекция любой сопутствующей патологии, в том числе эндокринных, неврологических нарушений; регулярная санация очагов хронической инфекции, т.к. обострение любой сопутствующей патологии может привести к утяжелению течения основного заболевания.

**Приложение В2. Паспорт больного наследственным ангиоотёком**

**Паспорт больного наследственным ангиоотёком для пациентов старше 18 лет  
(Дефект в системе комплемента – D84.1)**

Владелец данного документа страдает редким жизнеугрожающим заболеванием: Дефект в системе комплемента (D84.1) — Наследственный ангиоотёк (НАО). Клиническим проявлением является развитие отёков различной локализации, в том числе жизнеугрожающих (абдоминальных, отёков гортани).

ФИО \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_

Номер страхового полиса \_\_\_\_\_

Группа крови и резус фактор \_\_\_\_\_

Домашний адрес \_\_\_\_\_

ФИО родственника \_\_\_\_\_

Телефон родственника \_\_\_\_\_

ФИО лечащего врача \_\_\_\_\_

Контактный номер лечащего врача для экстренной медицинской консультации \_\_\_\_\_

Паспорт выдан в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России .....(число) \_\_\_\_\_

Подпись врача, выдавшего удостоверение \_\_\_\_\_

Печать \_\_\_\_\_

**Рекомендации по оказанию неотложной медицинской помощи**

1. При возникновении **ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ** отёков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома ввести **икатибант 30 мг п/к (максимальная суточная доза 90 мг) или ингибитор С1-эстеразы человека 20 МЕ/кг в/в медленно**. При отсутствии указанных препаратов необходимо ввести свежезамороженную плазму 10 мл/кг массы тела. Препараты вводить как можно раньше от начала отёка.
2. **Использование антигистаминных препаратов для системного применения, кортикостероидов для системного применения, эпинефрина для купирования отёка нецелесообразно ввиду отсутствия эффективности.**
3. При отсутствии/недостаточном эффекте от терапии пациент должен быть срочно госпитализирован. При отёке гортани обоснована ранняя трахеостомия/коникотомия.
4. По жизненным показаниям запрещено использование ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II, эстрогенов.
5. Премедикация до оперативного вмешательства — за 1–6 часов: ингибитор С1-эстеразы человека 1000 МЕ в/в, при отсутствии — свежезамороженная плазма 400 мл. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отёков во время проведения оперативного вмешательства (см. п. 1).

**Паспорт больного наследственным ангиоотёком для пациентов младше 18 лет  
(Дефект в системе комплемента – D84.1)**

Владелец данного документа страдает редким жизнеугрожающим заболеванием: Дефект в системе комплемента (D84.1) — Наследственный ангиоотёк (НАО). Клиническим проявлением является развитие отёков различной локализации, в том числе жизнеугрожающих (абдоминальных, отёков гортани).

ФИО \_\_\_\_\_

Дата рождения \_\_\_\_\_

Номер страхового полиса \_\_\_\_\_

Группа крови и резус фактор \_\_\_\_\_

Домашний адрес \_\_\_\_\_

ФИО родственника \_\_\_\_\_

Телефон родственника \_\_\_\_\_

ФИО лечащего врача \_\_\_\_\_

Контактный номер лечащего врача для экстренной медицинской консультации \_\_\_\_\_

Паспорт выдан в ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России .....(число) \_\_\_\_\_

Подпись врача, выдавшего удостоверение \_\_\_\_\_

Печать \_\_\_\_\_

**Рекомендации по оказанию неотложной медицинской помощи**

1. При возникновении **ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИХ** отёков в области головы, шеи и выраженного абдоминального синдрома ввести **икатибант п/к** из расчёта на массу тела: 12–25 кг — 10 мг; 26–40 кг — 15 мг; 41–50 кг — 20 мг; 51–65 кг — 25 мг; >65 кг — 30 мг **или ингибитор С1-эстеразы человека 20 МЕ/кг в/в**. При отсутствии указанных препаратов необходимо ввести свежезамороженную плазму 10 мл/кг массы тела. Препараты вводить как можно раньше от начала отёка.
2. **Использование антигистаминных препаратов для системного применения, кортикостероидов для системного применения, эпинефрина для купирования отёка нецелесообразно ввиду отсутствия эффективности.**
3. При отсутствии/недостаточном эффекте от терапии пациент должен быть срочно госпитализирован. При отёке гортани обоснована ранняя трахеостомия/коникотомия.
4. По жизненным показаниям запрещено использование ингибиторов АПФ/антагонистов рецепторов ангиотензина II, эстрогенов.
5. Премедикация — за 1–6 часов до оперативного вмешательства: ингибитор С1-эстеразы человека 15–30 МЕ/кг массы тела в/в, при отсутствии — свежезамороженная плазма 10 мл/кг массы тела. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отёков во время проведения оперативного вмешательства (см. п. 1).



## Приложение Г1.

**ШКАЛЫ ОЦЕНКИ, ВОПРОСНИКИ  
И ДРУГИЕ ОЦЕНОЧНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА,  
ПРИВЕДЁННЫЕ В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ**

Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведённые в клинических рекомендациях для НАО, не разработаны.

**ОБ АВТОРАХ**

Автор, ответственный за переписку:

**Манто Ирина Александровна**, н.с.;  
адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе,  
д. 24; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;  
eLibrary SPIN: 7944-5159, e-mail: [irina.manto@yandex.ru](mailto:irina.manto@yandex.ru)

Соавторы:

**Близнец Елена Александровна**, к.м.н., с.н.с.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5339-5566>;  
eLibrary SPIN: 8451-3075;  
e-mail: [bliznetzelena@mail.ru](mailto:bliznetzelena@mail.ru)

**Викторова Екатерина Андреевна**, к.м.н.,  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>;  
e-mail: [vikat.10@mail.ru](mailto:vikat.10@mail.ru)

**Вишнева Елена Александровна**, д.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;  
eLibrary SPIN: 1109-2810; e-mail: [vishneva.e@yandex.ru](mailto:vishneva.e@yandex.ru)

**Джобова Элисо Мурмановна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3841-476>;  
eLibrary SPIN: 8866-4534; e-mail: [super.lis9@yandex.ru](mailto:super.lis9@yandex.ru)

**Ильина Наталья Ивановна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3556-966X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: [instimmun@yandex.ru](mailto:instimmun@yandex.ru)

**Кузьменко Наталья Борисовна**, к.м.н.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>;  
e-mail: [plunge@list.ru](mailto:plunge@list.ru)

**Латышева Елена Александровна**, д.м.н., в.н.с.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;  
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: [ealat@mail.ru](mailto:ealat@mail.ru)

**Латышева Татьяна Васильевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;  
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: [tvlat@mail.ru](mailto:tvlat@mail.ru)

**Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна**, д.м.н.,  
профессор, академик РАН;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;  
eLibrary SPIN: 1312-2147;  
e-mail: [leyla.s.namazova@gmail.com](mailto:leyla.s.namazova@gmail.com)

**Ненасева Наталья Михайловна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;  
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**AUTHORS' INFO**

Corresponding author:

**Irina A. Manto**, MD, Research Associate;  
address: 24, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522,  
Russia; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6432-394X>;  
eLibrary SPIN: 7944-5159, e-mail: [irina.manto@yandex.ru](mailto:irina.manto@yandex.ru)

Co-authors:

**Elena A. Bliznetz**, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior  
Research Associate;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5339-5566>;  
eLibrary SPIN: 8451-3075; e-mail: [bliznetzelena@mail.ru](mailto:bliznetzelena@mail.ru)

**Ekaterina A. Viktorova**, MD, Cand. Sci.(Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2427-1417>;  
e-mail: [vikat.10@mail.ru](mailto:vikat.10@mail.ru)

**Elena A. Vishneva**, MD, Dr. Sci. (Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>;  
eLibrary SPIN: 1109-2810; e-mail: [vishneva.e@yandex.ru](mailto:vishneva.e@yandex.ru)

**Eliso M. Dzhobava**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3841-476>;  
eLibrary SPIN: 8866-4534; e-mail: [super.lis9@yandex.ru](mailto:super.lis9@yandex.ru)

**Natalya I. Ilyina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3556-966X>;  
eLibrary SPIN: 6715-5650; e-mail: [instimmun@yandex.ru](mailto:instimmun@yandex.ru)

**Natalia B. Kuzmenko**, MD, Cand. Sci.(Med.);  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1669-8621>;  
e-mail: [plunge@list.ru](mailto:plunge@list.ru)

**Elena A. Latysheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Senior Research  
Associate; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1606-205X>;  
eLibrary SPIN: 2063-7973; e-mail: [ealat@mail.ru](mailto:ealat@mail.ru)

**Tatiana V. Latysheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1508-0640>;  
eLibrary SPIN: 8929-7644; e-mail: [tvlat@mail.ru](mailto:tvlat@mail.ru)

**Leyla S. Namazova-Baranova**, MD, Dr. Sci. (Med.),  
Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>;  
eLibrary SPIN: 1312-2147;  
e-mail: [leyla.s.namazova@gmail.com](mailto:leyla.s.namazova@gmail.com)

**Natalia M. Nenasheva**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3162-2510>;  
eLibrary SPIN: 3363-6170; e-mail: [1444031@gmail.com](mailto:1444031@gmail.com)

**Пампура Александр Николаевич**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;  
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura1@mail.ru

**Поляков Александр Владимирович**, д.б.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>;  
eLibrary SPIN: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

**Селимзянова Лилия Робертовна**, к.м.н., в.н.с.;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>;  
eLibrary SPIN: 5508-1689;  
e-mail: lilysir@mail.ru

**Щербина Анна Юрьевна**, д.м.н., профессор;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>;  
eLibrary SPIN: 6759-0031; e-mail: shcher26@hotmail.com

**Alexander N. Pampura**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5039-8473>;  
eLibrary SPIN: 9722-7961; e-mail: apampura1@mail.ru

**Aleksander V. Polyakov**, Dr. Sci. (Biol.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0105-1833>;  
eLibrary SPIN: 6453-3097; e-mail: apol@dnalab.ru

**Liliia R. Selimzianova**, MD, Cand. Sci. (Med.), Senior  
Research Associate;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>;  
eLibrary SPIN: 5508-1689; e-mail: lilysir@mail.ru

**Anna Yu. Shcherbina**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3113-4939>;  
eLibrary SPIN: 6759-0031; e-mail: shcher26@hotmail.com