



Утверждаю:  
Президент  
Российской ассоциации аллергологов  
и клинических иммунологов  
Главный внештатный специалист по  
аллергологии и иммунологии Минздрава России,  
академик РАН, д.м.н., профессор

М.Р. Хаитов

Утверждаю:  
Президент  
Ассоциации медицинских генетиков  
Главный внештатный специалист по  
медицинской генетике Минздрава России,  
академик РАН, д.м.н., профессор

С.И. Куцев

Утверждаю:  
Председатель  
Правления Национальной Ассоциации Экспертов  
в области Первичных Иммунодефицитов  
д.м.н., профессор РАН

А.Ю. Щербина

Утверждаю:  
Президент  
Союза педиатров России  
Главный внештатный детский специалист по  
профилактической медицине Минздрава России,  
академик РАН, д.м.н., профессор

Л.С. Намазова-Баранова

## Наследственный ангиотёк

Кодирование по Международной  
статистической классификации болезней и проблем,  
связанных со здоровьем: D84.1

Возрастная группа: дети/взрослые

Год утверждения: 2024

Разработчики клинической рекомендации:

- Российская Ассоциация Аллергологов и Клинических иммунологов
- Национальная Ассоциация Экспертов в области Первичных Иммунодефицитов
- Союз Педиатров России
- Ассоциация медицинских генетиков

## Оглавление

Список сокращений.....	4
Термины и определения .....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	5
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	5
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	5
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) ....	7
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	8
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	8
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики .....	10
2.1 Жалобы и анамнез .....	13
2.2 Физикальное обследование .....	13
2.3 Лабораторные диагностические исследования.....	14
2.4 Инструментальные диагностические исследования .....	19
2.5 Иные диагностические исследования.....	20
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	21
3.1 Купирование ангиоотёков.....	23
3.2 Краткосрочная профилактика .....	27
3.3 Долгосрочная профилактика .....	30
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	37
5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	37
6. Организация оказания медицинской помощи .....	39
6.1 Показания к плановой госпитализации .....	40
6.2 Показания к экстренной госпитализации.....	40
6.3 Показания к выписке пациента из стационара .....	40

7. Дополнительная информация, (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	40
7.1 Прогноз .....	40
7.2 Беременность и роды.....	40
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	40
Список литературы .....	43
Приложение А 1 Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	51
Приложение А2 Методология разработки клинических рекомендаций .....	54
Методология разработки клинических рекомендаций .....	54
Порядок обновления клинических рекомендаций. ....	56
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата. ....	57
Приложение А3.1. Связанные документы .....	57
Приложение А3.2. Персонифицированный подход при выборе долгосрочной профилактики.....	58
Приложение А3.3. Противопоказания и побочные эффекты от препаратов для долгосрочной профилактики. ....	60
Приложение А3.5. #Гестагены в качестве долгосрочной профилактики .....	65
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	66
Приложение Б1. Алгоритм диагностики НАО I и II типов у родственников пациента. ..	66
Приложение Б2. Купирование атаки у пациента с установленным диагнозом НАО.....	67
Приложение В. Информация для пациента .....	68
Приложение В1. Информация для пациента .....	68
Приложение В2. Паспорт больного Наследственным ангиоотёком. ....	69
Приложение Г1 – Г3. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	70
Приложение Г1. AE-QoL Angioedema quality of life/Оценка качества жизни у пациента с ангиоотеками .....	71
Приложение Г2. AAS28 (Angioedema activity score 28/ Шкала активности АО 28) [67,1 .....	75
Приложение Г3. АЕСТ Angioedema control test/ тест контроль ангиоотёков .....	78

## Список сокращений

АО – ангиоотёк

БК – брадикинин

в/в – внутривенно

ВМК – высокомолекулярный кининоген

г – грамм

НАО – наследственный ангиоотёк

С1-ИНГ – С1-ингибитор

фаС1-ИНГ – функциональная активность С1-ингибитора

SERPING1 – Serpin Family G Member 1

кг – килограмм

КК – калликреин

КТ – компьютерная томография

ЛОР – врач-оториноларинголог

МЕ – международные единицы

мг – миллиграмм

МКБ -10 Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, принятая 43-ей Всемирной Ассамблеей Здравоохранения

мл – миллилитр

НАО-FXII – НАО вследствие мутации в гене XII фактора свертывания крови

НАО-ANGPT1 - НАО вследствие мутации в гене ангиопоэтина 1

НАО-PLG – НАО вследствие мутации в гене плазминогена

НАО-KNG1 – НАО вследствие мутации в гене кининогена 1

ПАО – приобретенный ангиоотёк

п/к – подкожно

УЗИ – ультразвуковое исследование

B2 – брадикининовые рецепторы 2 типа

C4 – C4 фракция комплемента

C1q - C1q фракции компонента комплемента

Dependent Probe Amplification)

FXII – XII фактор свертывания крови

MLPA - мультиплексная амплификация лигированных зондов (от англ. Multiplex Ligation-

UNK-НАО – НАО вследствие неизвестной мутации

## 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) – редкое, потенциально жизнеугрожающее генетически детерминированное заболевание, проявляющееся в виде АО кожи и слизистых/подслизистых оболочек, возникающих под воздействием брадикинина (БК). Характерными особенностями АО при НАО являются отсутствие зуда, гиперемии кожи, сопутствующей крапивницы, а также отсутствие эффекта от лечения кортикостероидами системного действия и антигистаминными средствами системного действия [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 симптомов НАО с дефицитом С1-ингибитора (НАО I и II типа) лежит накопление брадикинина вследствие снижения синтеза С1-ингибитора (С1-ИНГ) и/или снижения его функциональной активности. Причиной дефицита С1-ИНГ являются мутации в гене *SERPING1* (Serp Family G Member 1). К настоящему времени, известно более 748 клинически-значимых мутаций. Наследование НАО в абсолютном большинстве случаев происходит по аутосомно-доминантному типу, однако имеются единичные данные об аутосомно-рецессивном типе наследования, случаи с компаунд-гетерозиготными доминантными патогенными вариантами. Примерно у 20-25% пациентов заболевание обусловлено вновь возникшей мутацией в гене *SERPING1*, то есть семейный анамнез отсутствует [6–8]

С1 ингибитор – сериновая протеаза, которая принимает участие в регуляции работы следующих систем: системы комплемента, калликреин-кининовой системы, системы свертывания крови по внутреннему пути и фибринолитической системы [9]. Наибольшее значение имеет влияние фермента на калликреин-кининовую систему (рисунок 1): в отсутствии С1-ИНГ (и/или при снижении его функциональной активности

(фаС1-ИНГ)) происходит неконтролируемое превращение прекалликреина в калликреин (КК), под воздействием которого расщепляется высокомолекулярный кининоген (ВМК) с образованием БК. Этот эффект усиливает активизация XII фактора свертывания крови (FXII) в результате запуска свертывания крови по внутреннему механизму (также обусловленному отсутствием и/или нарушением функциональной активности С1-ИНГ) [10–12]

БК – основной медиатор АО при НАО. Вследствие взаимодействия брадикинина с брадикининовыми рецепторами 2 типа (В2) происходит вазодилатация, повышается проницаемость сосудистой стенки с экстравазацией жидкости, обуславливающей развитие АО различной локализации. При выраженном АО слизистой оболочки кишечника возникает клиника острой кишечной непроходимости, экстравазация жидкости в этом случае может быть настолько велика, что приводит к образованию асцита, выраженной гиповолемии, гипотонии. Брадикинин быстро расщепляется на пептиды эндогенными металлопротеиназами (включая АПФ) [4,11–13]

Несмотря на активизацию процессов свертывания крови, у пациентов с НАО не отмечено повышенной склонности к тромбообразованию, благодаря тому, что в отсутствие С1-ИНГ активизирована также и система фибринолиза, что приводит к повышенной трансформации плазминогена в плазмин [11,14,15]



Рисунок 1. Патогенез НАО с дефицитом С1-ингибитора (I и II типа).

Патогенез НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ до конца не изучен, однако сходство клинической картины с таковой при НАО I/II типов, дает основания

предполагать, что ключевым медиатором АО так же может являться брадикинин [1]. Чаще всего к развитию этой формы НАО приводит мутация в гене XII фактора свертывания крови - НАО – FXII (примерно 25% всех случаев НАО с нормальным уровнем С1-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) [3,16]. Все описанные мутации локализуются в 9 экзоне гена XII фактора, относятся к типу «gain-of-function» и приводят к повышению синтеза активированного XII фактора свертывания крови. Также описаны случаи развития НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ вследствие мутации в генах ангиопозтина 1 (НАО-ANGPT1); плазминогена (НАО-PLG); кининогена 1 (НАО-KNG1), миоферлина (НАО-MYOF), гепарансульфат (HS)-глюкозамин 3-О-сульфотрансфераза 6 (НАО-HS3ST6)

Однако при НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ выявить клинически-значимую мутацию чаще всего не удастся, в таком случае при типичной клинической картине и наличии семейного анамнеза выставляется диагноз: НАО с неизвестной мутацией (UNK-НАО) [1,17–19].

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

Распространенность НАО с дефицитом С1-ИНГ 1:50 000 [1,20]. В настоящее время на территории РФ зарегистрировано 472 пациента (таблица 1) [20]. Несмотря на то, что заболевание наследуется не сцеплено с полом, количество пациентов женского пола превалирует над количеством пациентов мужского пола (табл.1) [21]. Точная распространенность форм НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ неизвестна [22].

Таблица 1. Данные Российского регистра пациентов с НАО (включая пациентов с НАО с дефицитом С1-ИНГ и с нормальным уровнем С1-ИНГ)

Возраст пациентов	Мужчины	Женщины
до 5 лет	2	1
от 5 до 10	16	12
от 10 до 18	23	25
от 18 до 30	33	54
от 30 до 45	47	106
старше 45	45	108
Всего	166	306
Всего 472		

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

**D84.1** – Дефект в системе комплемента (данный код используется для кодирования НАО с дефицитом С1-ИНГ (I и II типов) и для НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ) [23].

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

##### **НАО с дефицитом С1-ИНГ:**

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

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

- НАО с мутацией в гене XII фактора свертывания крови (НАО - FXII);
- НАО с мутацией в гене плазминогена (НАО-PLG);
- НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1);
- НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО – KNG1);
  - НАО с мутацией в гене миоферлина (НАО-MYOF);
  - НАО с мутацией в гене heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6 (НАО-HS3ST6);
- 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 [1,8,24,25]

#### **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 [26,27]. У большинства пациентов прослеживается семейный анамнез, однако у 25% пациентов он отсутствует [26]. Клиническая картина заболевания проявляется АО различной локализации, нечувствительными к терапии антигистаминными средствами системного действия и кортикостероидами системного действия [1,3,20].

К наиболее частым клиническим проявлениям заболевания относятся:



Рецидивирующие периферические АО – наиболее частое клиническое проявление заболевания, встречающееся практически у 100% пациентов с НАО. АО при НАО как правило не сопровождаются крапивницей. АО медленно нарастают, их средняя продолжительность 2-4 суток. Возможно наличие покалывания, жжения, болезненности в месте АО. Верхние и нижние конечности - наиболее частая локализация [26,28].

Абдоминальные атаки – второй по частоте симптом, встречающийся у пациентов с НАО (более 80%). Клинические проявления могут варьировать от дискомфорта до острой боли в области живота, сопровождающейся рвотой, диареей или запором, вздутием, резкой слабостью (при развитии асцита возникает гиповолемия). С помощью визуализирующих методов исследования (ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости (комплексное) 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 [26,28].

АО, способные привести к асфиксии (жизнеугрожающие АО): АО гортани, АО языка, АО связочного аппарата и небной занавески. При АО языка – отмечается существенное увеличение его в объеме, часто язык не помещается в ротовой полости [26,28–30].

К более редким клиническим проявлениям заболевания относятся следующие проявления заболевания:

- Интенсивные головные боли (возникающие при АО мозговых оболочек), сопровождающиеся ощущением сдавления головы, ощущением давления в глазных яблоках, нечувствительных к действию анальгетиков;
- Сильные боли при мочеиспускании, прерывистое мочеиспускание, затруднение мочеиспускания вплоть до анурии, возникающие при АО мочевого пузыря и уретры;
- АО мышц, характеризующиеся ограниченным уплотнением мышцы;
- АО суставов;
- АО пищевода (проявляется болью и/или ощущением сдавления в области грудной клетки, не сопровождающиеся изменениями на электрокардиограмме.
- АО органов мочевыделительной системы [28].

У пациентов могут быть «предвестники» АО: колебание настроения, депрессия, слабость, парестезии, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема и др. [26,27];

Маргинальная эритема – не возвышающиеся над поверхностью кожи высыпания розово-красного цвета, без зуда и шелушения, проходящие бесследно в течение нескольких часов – двух суток. Могут быть самостоятельным проявлением заболевания или являться «предвестниками» развития АО [31].

Триггеры АО:

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

стресс[32].

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

Таблица 2. Критерии диагностики Наследственного ангиоотека (НАО).

Критерии диагностики	НАО с дефицитом C1-ингибитора	НАО с нормальным уровнем C1-Ингибитора
----------------------	-------------------------------	--

<p>Диагностические критерии для первого обследуемого пациента в семье</p>	<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 ≥1 критерий</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- диагностически значимое снижение С1-ИНГ и/или его функциональной активности в повторных исследованиях</li> <li>- выявление патогенной мутации 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>Уровень С1-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 заболевания (симптомы более, чем у 2х членов семьи)</li> <li>• выявление патогенной мутации в одном из генов: плазминогена, XII фактора свёртывания крови, ангиопоэтина-1, кининогена 1, миоферлина, heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6.</li> </ul>
---	---	--

Диагностические критерии для пациентов с клиническими проявлениями НАО, у которых есть член семьи с подтвержденным диагнозом НАО и установленным типом	У пациента есть родственник с подтвержденным диагнозом НАО и установленным типом <b>≥1 критерия:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецидивирующие АО</li> <li>• Рецидивирующие абдоминальные атаки</li> <li>• АО верхних дыхательных путей</li> </ul> <b>И/ИЛИ ≥ 1 критерия:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• диагностически значимое снижение C1-ИНГ и/или его функциональной активности</li> <li>• выявление патогенной мутации в гене <i>SERPING1</i> (как у родственника)</li> </ul>	У пациента есть родственник с подтвержденным диагнозом НАО с нормальным уровнем C1-ингибитора <b>≥1 критерия:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Рецидивирующие АО</li> <li>• Рецидивирующие абдоминальные атаки</li> <li>• АО верхних дыхательных путей</li> </ul> <b>И/ИЛИ (только для родственников пациентов, у которых выявлена мутация)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• выявление патогенной мутации в одном из генов (как у родственника): плазминогена, XII фактора свёртывания крови, ангиопоэтина-1, кининогена 1, миоферлина, heparan sulfate (HS)-glucosamine 3-O-sulfotransferase 6.</li> </ul>
	При отсутствии у пациента симптомов устанавливается доклиническая стадия	

#### Настораживающие признаки НАО

1. Рецидивирующие АО, которые не купируются (или сомнительный эффект) на фоне терапии кортикостероидами системного действия, антигистаминными средствами системного действия (АО не купируется в течении суток и более);
2. Наличие у пациента в анамнезе:
  - повторных обращений за медицинской помощью по поводу «острого живота» без выявления объективной причины возникновения болевого синдрома,
  - рецидивирующих асцитов во время болевого синдрома по данным УЗИ.
3. Сочетание у пациента АО с приступами острой боли в животе по данным анамнеза.
4. Отягощенный семейный анамнез:
  - У пациента есть (были) родственники с АО с повторяющимися приступами острой боли в животе в анамнезе.
  - Смерть родственника от асфиксии.

5. Триггеры АО: стресс, механическая травма (укол, ушиб, удар, сдавление), стоматологические манипуляции, хирургические вмешательства, менструации и др.

6. Дебют/учащение/утяжеление АО на фоне приема препаратов: содержащих эстрогены, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

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

- Приобретенный ангиоотёк (ПАО) с дефицитом/нарушением функциональной активности С1-ингибитора;
- АО, вызванными приемом ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II;
- АО, вызванными медиаторами тучных клеток;
- Идиопатическими АО [3,33];
- Псевдоангиоотёками (гипопротеинемические отёки, синдром Мелькерссона-Розенталя, синдром верхней полой вены и др) [34].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)**

*Комментарии: 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 [34].*

## **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 (ангиоотек несимметричный, сохраняется до 5 дней, полностью проходит без следа) [1,33].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)**

• Пациентам с жалобами на ощущение отека в горле, нарушение дыхания и глотания, осиплость голоса, дисфонию, страх смерти, стридор рекомендуется провести визуальное

исследование верхних дыхательных путей с целью оценки их проходимости, [29,30,35,36]. **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4)**

**Комментарии:** Наличие АО должно быть подтверждено при осмотре врачом. АО нарастает медленно, но время от появления симптомов нарушения дыхания до полной асфиксии непредсказуемо (в среднем составляет от 20 до 40 минут) [29,30].

### **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

НАО I типа диагностируется в случае, когда уровень C1-ИНГ и уровень его функциональной активности составляют менее 50% от нормы. НАО II типа диагностируется при выявлении снижения функциональной активности C1-ИНГ более чем на 50% от нормы при отсутствии диагностически значимого снижения уровня C1-ИНГ [37].

Таблица 3. Лабораторная диагностика брадикининовых ангиоотечков [38].

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

- Всем пациентам-пробандам с подозрением на НАО рекомендуется проведение двукратного исследования уровня ингибитора С1-эстеразы (C1-INH) в крови и определение функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови методом иммуноферментного анализа в крови или исследования уровня ингибитора С1-эстеразы (C1-INH) в крови и функциональной активности С1-эстеразного ингибитора в крови в сочетании с проведением молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA для подтверждения диагноза НАО I или II типа (таблица 2, таблица 3) [1,3,39–41].

### **Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)**

**Комментарии:** измененные показатели (ингибитор С1-эстеразы, функциональная активность С1-эстеразного ингибитора) требуют подтверждения с интервалом не менее, чем 1 месяц. Желательно проведение хотя бы одного из исследования во время развития АО, особенно в случае, если данные клинической картины не соответствуют результатам проведенных исследований [3].

Принимая во внимание, что период полувыведения ингибитора С1-эстеразы составляет 62 часа, целесообразно проводить измерения не ранее, чем через 3 дня после отмены препарата ингибитора С1-эстеразы человека. Икатибант не влияет на сроки проведения анализов [42].

У здоровых женщин уровень С1-ингибитор и его функциональной активности в плазме крови снижаются во время беременности и возвращаются к норме после родоразрешения. Поэтому результаты анализов должны интерпретироваться с осторожностью. Исследование следует повторить после родоразрешения для подтверждения диагноза НАО [1].

Отсутствие выявленной мутации не исключает диагноз НАО. Для увеличения эффективности генетической диагностики возможно проведение поиска мутаций в данном гене с использованием методов NGS или MPS (массовое параллельное секвенирование) всего гена, включая все экзоны и интроны (таргетная MPS-панель). В случае, если у пациента выявлена патогенная мутация в гене *SERPING1* проведение повторного исследования уровня С1-ингибитора в крови и функциональной активности С1-Ингибитора в крови не является обязательным [41,43].

- Всем родственникам (в особенности детям) пациента с НАО I и II типов (даже при отсутствии клинических проявлений заболевания) рекомендовано проведение скринингового обследования: исследование уровня ингибитора C1-эстеразы в крови и исследование функциональной активности C1-эстазного ингибитора в крови и/или поиск ранее выявленной патогенной мутации в гене *SERPING1* у пробанда молекулярно-генетическими методами (для НАО I и II типов) с целью своевременной диагностики НАО. (таблица 2, приложение Б1) [1,20].

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

**Комментарии:** ранняя постановка диагноза (в том числе на доклиническом этапе) снижает риск фатального исхода при развитии первого приступа НАО с АО верхних дыхательных путей [1,29].

У всех детей при наличии семейного анамнеза до исключения диагноза следует предполагать НАО [20,44].

Выявленный ранее генетический вариант должен быть квалифицирован как патогенный, в противном случае целесообразны только исследования уровня ингибитора C1-эстеразы в крови и функциональной активности C1-эстазного ингибитора в крови. В случае получения сомнительных результатов исследования уровня ингибитора C1-эстеразы в крови и функциональной активности C1-эстазного ингибитора в крови, необходимо повторить исследование[37].

- Детям до 1 года (у которых есть клинические признаки НАО и/или есть семейного анамнез НАО) рекомендуется проводить молекулярно-генетическое исследование мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA для ранней постановки диагноза (приложение Б1) [44-50]

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

**Комментарии:** в норме у детей до 1 года уровни C1-ИНГ и его функциональной активности значительно ниже, чем у взрослых. Поэтому использование этих показателей у детей до года с целью диагностики НАО неинформативно. Также неинформативным считается исследование концентрации компонента в пуповинной крови доношенных новорожденных, так как его уровень ниже, чем уровни у взрослых. Уровни антигена и функциональная активность C1-ИНГ соответствуют 70% и 62% от показателей у взрослых, соответственно[1].

Цельная кровь является предпочтительным биоматериалом для молекулярно-генетического исследования.



- Всем пациентам с подозрением на НАО при расхождении данных клинической картины и результатов лабораторных исследований или при сомнительных результатах лабораторных тестов, рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования мутаций в гене *SERPING1* в крови методами секвенирования и количественной MLPA с целью поиска клинически-значимых мутаций для подтверждения диагноза [1,2,47-50]

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4)**

**Комментарии:** Проведение молекулярно-генетического обследования не является ключевым для верификации диагноза НАО I и II типа при наличии типичной клинической картины и диагностически-значимого снижения уровня и/или функциональной активности C1-эстеразного ингибитора. Кроме того, отсутствие обнаружения казуативных вариантов при молекулярно-генетическом обследовании не исключает диагноз НАО [1,2].

- Исследование уровня C4 фракции комплемента в крови (C4) пациентам с подозрением на НАО рекомендуется с целью скрининга (таблица 3) [1,51-53].

**Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств - 2)**

**Комментарии:** у пациентов с НАО I и II типов отмечается снижение C4 компонента комплемента (Таблица 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 C2 и C3 фракций комплемента (Исследование уровня комплемента и его фракций в крови, исследование уровня C3 фракции комплемента в крови) ни с целью скрининга, ни с целью постановки диагноза [1,2, 54].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)**

- Всем взрослым пациентам с дефицитом C1-ИНГ и рецидивирующими АО без крапивницы, но без семейного анамнеза или выявленной мутации в гене *SERPING1* рекомендуется исследование уровней C1q фракции компонента комплемента (C1q) в крови (исследование уровня комплемента и его фракций в крови) и определение наличия антител к C1q в крови для исключения ПАО (таблица 3, приложение Б-1) [1–3,55 ].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4)

**Комментарии:** ПАО имеют схожую клиническую картину и являются фенокопией НАО (не наследуется). Патология в системе комплемента обусловлена выработкой антител к С1-ИНГ или повышенным его потреблением. При ПАО С1-ИНГ может быть в норме или снижен, функциональная активность С1-ИНГ должна быть снижена на 50% от нижней границы нормы. У некоторых пациентов возможно снижение С1q и/или наличие антител к С1-ИНГ [1–3, 38, 55].

- Пациентам с НАО, получавшим свежезамороженную плазму, с целью своевременной диагностики инфекционных заболеваний рекомендуется проведение ежегодного обследования:
  - Определение антител к ВИЧ (Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови; Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови.
  - Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови и
  - Определение антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови [1].

Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)

**Комментарии:** Все пациенты с НАО потенциально могут получать препараты крови человека, сопряженные с риском передачи трансмиссивных инфекций: свежезамороженная плазма и ингибитор С1-эстеразы человека. На сегодняшний день не зарегистрировано ни одного случая передачи с препаратом ВИЧ, гепатитов В и С и парвовируса В19 при введении концентрата ингибитора С1-эстеразы человека [56].

- Всем пациентам с НАО рекомендуется определение основных групп по системе АВ0 и определение антигена D системы Резус (резус-фактор) для обеспечения возможности быстрого введения свежезамороженной плазмы при возникновении такой необходимости [57]

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

- Пациентам с нормальными показателями С1-ИНГ и его функциональной активности при двукратном исследовании, но имеющим характерную для НАО клиническую

картину и/или семейный анамнез, с целью поиска клинически-значимых мутаций для подтверждения диагноза НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется проведение молекулярно-генетического исследования:

- 1 этап: поиск частых клинически-значимых мутаций в генах F12 и PLG
- 2 этап (при отсутствии клинически-значимых мутаций в генах F12и PLG) - полноэкзомное секвенирование (таблица 2) [17,18,22,58,59].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4)**

*Комментарии: в случае НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ, данный вид обследования является единственным методом верификации диагноза [17,18,22,58,59].*

- Всем родственникам (в особенности детям) пациента с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ (даже при отсутствии клинических проявлений заболевания) с целью своевременной диагностики НАО рекомендуется поиск ранее выявленной у пробанда патогенной мутации молекулярно-генетическими методами с целью прицельного поиска мутации (таблица 2) [11,37,47,60,61].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 5)**

*Комментарии: требуется прием (консультация) врача-генетика первичный (для определения тактики ДНК-диагностики) и повторный (для интерпретации полученных результатов ДНК-диагностики). Корректно определить необходимый метод, последовательность этапов ДНК-диагностики, а также казуативность выявленных изменений может только врач-генетик.*

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и/или КТ органов брюшной полости рекомендуется пациентам с НАО при выраженных болях в животе с целью проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями с клиникой острого живота и отсутствии эффекта от проводимой терапии [62-65].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4)**

## **2.5 Другие диагностические исследования**

Для взрослых пациентов с НАО в качестве инструментов для принятия решения о назначении долгосрочной профилактики и оценки эффективности назначенной терапии рекомендуются следующие шкалы, тесты и опросники:

- AE-QoL (Angioedema quality of life/Оценка качества жизни у пациента с АО) (Приложение Г1)
- AAS28 (Angioedema activity score 28/ Шкала активности АО 28) (Приложение Г2)
- АЕСТ (Angioedema control test/ тест контроль АО) (Приложение Г3) [66-70].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -5)**

- Прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный рекомендован пациентам с подозрением на НАО с обязательным назначением комплекса для диагностики наследственного ангионевротического отека (дефектов системы комплемента) [1,2,3].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -5)**

- Всем пациентам с установленным диагнозом НАО для контроля течения заболевания, коррекции терапии, своевременного выявления и контроля осложнений рекомендуется проведение консультаций врача аллерголога-иммунолога не реже 1 раза в год [1,2,3].

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

- Всем родственникам пациентов с НАО с подтвержденным молекулярно-генетическими методами диагнозом рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика с целью проведения медико-генетического консультирования для планирования семьи [1,3,11,17,18,22,37,39,40,41,47,58,59,61].

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

- Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный; прием (осмотр, консультация) врача – детского хирурга первичный; рекомендован пациентам с выраженной абдоминальной атакой и отсутствием эффекта от использования препаратов для купирования атак при НАО [71].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -5)**

- Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный и/или осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный и/или осмотр врачом скорой медицинской помощи (врачом-специалистом) при оказании скорой медицинской помощи рекомендован пациентам с признаками отёка верхних дыхательных путей с целью объективизации жалоб и оценки проходимости дыхательных путей [1,36].

**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 [1,32].

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

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

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

- Беременным пациенткам с НАО I и II типа рекомендуется проводить родоразрешение в стационаре для обеспечения полноценного контроля за состоянием матери и плода [1,72].

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

**Комментарии:** *метод родоразрешения определяется по акушерским показаниям [80].*

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

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

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

Таблица 4. Терапия Наследственного ангиоотёка [48,73,74].

Направление Терапии	Препараты для взрослых	Препараты для детей
Купирование АО	<ul style="list-style-type: none"> <li>Икатибант;</li> <li>Ингибитор С1-эстеразы человека (для внутривенного введения);</li> <li>Свежезамороженная плазма</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Икатибант (у детей старше 2-х лет); доза должна быть скорректирована согласно весу [75].</li> <li>Ингибитор С1-эстеразы человека для внутривенного введения (у детей старше 2-х лет)</li> <li>Свежезамороженная плазма</li> </ul>
Краткосрочная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ингибитор С1-эстеразы человек</li> <li>#Даназол 200-600 мг за 4 дня до и 4 дня после. Если пациент уже получает долгосрочную профилактику #даназолом, доза должна быть увеличена вдвое (не более, чем до 600 мг в сутки, разделенная на 2-4 приема) [76];</li> <li>Свежезамороженная плазма</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2-х лет) 15-30 МЕ/кг массы тела в/в</li> <li>Свежезамороженная плазма;</li> <li>#Даназол (только при отсутствии ингибитора С1-эстеразы): 2,5-10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2 дня после (максимальная суточная доза 600 мг) [44,77]</li> </ul>
Долгосрочная профилактика	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ланаделумаб;</li> <li>Ингибитор С1-эстеразы человека для подкожного введения.</li> <li>#Ингибитор С1-эстеразы человека для внутривенного введения 500-3000 МЕ в/в 2 раза в неделю. [2,20,44,78-81]</li> <li>Даназол;</li> <li>#транексамовая кислота** перорально 20-50 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 2-3 приема (максимум 4-6г в сутки) [39]</li> <li>Гестагены (только для женщин детородного возраста). #дезогестрел, перорально 0,075 мг в сутки #линэстренол перорально 10 мг в сутки [82-86]</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ланаделумаб (с 12 лет)</li> <li># Ингибитор С1-эстеразы человека для подкожного введения у детей, старше 12 лет</li> <li>#Ингибитор С1-эстеразы человека (у детей старше 2-х лет) для внутривенного введения 20 МЕ/кг массы тела в/в 2 раза в неделю; [81]</li> <li>#Даназол (только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру) #2,5 мг/кг массы тела в сутки перорально (максимальная суточная доза 200 мг) [2,44]</li> </ul>

### **3.1 Купирование ангиоотёков**

- Пациентам с НАО I и II типов с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими АО, сопряженными с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования АО с целью контроля над симптомами (таблица 5, приложение Б-2) [1,2,29, 75,87-96] .

**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)**

**Комментарии:** *икатибант – высокоселективный антагонист брадикининовых рецепторов 2 типа (препараты, применяемые при наследственном ангионевротическом отеке) [75,87,88,95,97]. Ингибитор С1-эстеразы человека – концентрат, получаемый из донорской крови [1,44,98] .*

- Пациентам с НАО I и II типов с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими АО, сопряженными с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования АО в максимально короткие сроки после попадания пациента в лечебно-профилактическую медицинскую организацию: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования АО (таблица 5, приложение Б-2) [1,29,75, 87-96,99].

**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 АО [1,72].

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

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

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

		скорректирована согласно весу [75]
Ингибитор С1-эстеразы человека (для внутривенного введения)	20 МЕ/кг в/в	С 2-х лет: 20 МЕ/кг в/в
Свежемороженая плазма (только при отсутствии других опций)	400 мл в/в	10 мл/кг массы тела в/в

- Пациентов с НАО I и II типов (в том числе на доклинической стадии) рекомендуется обеспечить препаратами для купирования АО на дому и обучить технике самостоятельного введения для раннего купирования АО и предотвращения фатального исхода [100-102].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 4)

**Комментарии:** Икатибант и ингибитор С1-эстеразы человека могут быть использованы самостоятельно пациентами в домашних условиях [20,75,100-102]. Самостоятельное введение препаратов имеет решающее значение для эффективной терапии острых приступов, поскольку раннее лечение при развитии приступа более эффективно и предотвращает развитие осложнений [1,89,91-94]. Позднее назначение препаратов может привести к фатальному исходу при АО верхних дыхательных путей [92,103]. Пациенты на доклинической стадии заболевания должны быть также обеспечены препаратами для купирования АО.

- Беременных женщин с НАО I и II типа рекомендуется обеспечить ингибитором С1-эстеразы для раннего купирования АО и предотвращения фатального исхода [1,72].

#### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- 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 для его немедленного введения при развитии острого приступа [1,72].



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

- Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и тяжелыми периферическими АО, сопряженными с развитием осложнений (например, АО половых органов с острой задержкой мочи у мужчин) рекомендуется ввести икатибант и/или ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования АО (дозировки смотри в таблице 5, приложение Б-2) [75,104-110] .

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

**Для детей: Уровень убедительности рекомендаций - С (уровень достоверности доказательств -5)**

**Комментарии:** Для НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ данных рандомизированных исследований по оценке эффективности икатибанта, концентрата ингибитора С1-эстеразы человека, свежезамороженной плазмы нет. Данные об эффективности применения икатибанта и ингибитора С1-эстеразы человека противоречивы. При неэффективности указанных препаратов следует проводить симптоматическую терапию [104-107,111] .

Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими АО, сопряженными с риском развития осложнений, рекомендуется назначение препаратов для купирования АО в максимально короткие сроки после поступления в лечебно-профилактическую медицинскую организацию: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека с целью купирования АО (таблица 5, приложение Б-2) [75,99,104-110] .

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

- Рекомендуется обеспечить доступность для пациентов с НАО (в том числе на доклинической стадии) для самостоятельного введения препаратов икатибант и /или ингибитор С1-эстеразы человека для купирования не менее чем двух атак для достижения разрешения АО при неэффективности первого введения препаратов и/или для купирования рецидивов [1].

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

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

купирования симптомов НАО. Однако в некоторых случаях однократного введения препарата (особенно при позднем введении) бывает недостаточно для купирования АО, также не исключено развитие повторных, в том числе жизнеугрожающих, приступов [75,87-90,112].

- Пациентам с НАО с АО, способными привести к асфиксии, абдоминальными атаками и периферическими АО, сопряженными с риском развития осложнений рекомендуется использовать свежемороженную плазму крови в случае отсутствия быстрого доступа к концентрату ингибитора С1-эстеразы и икатибанту (дозировки смотри в таблице 5, приложение Б-2) [20,44,112-116].

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

**Для пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ингибитора: уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств 5)**

**Комментарии:** *свежемороженная 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) [2,103].*

- Беременным женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование свежемороженной плазмы для купирования АО и для краткосрочной профилактики в случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы [1,72].

**Уровень убедительности рекомендаций C (уровень достоверности доказательств 5)**

- Пациентам с НАО I и II типов не рекомендуется назначение #транексамовой кислоты\*\* и даназола для купирования острых АО [1,103-117].

**Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств -5)**

- Пациентам с НАО I и II типов настоятельно не рекомендуется назначение кортикостероидов системного действия, эпинефрина\*\*, антигистаминных средств системного действия для купирования симптомов НАО [1,118].

**Уровень убедительности рекомендаций - C (уровень достоверности доказательств -5)**

- Пациентам с НАО с АО в области гортани при нарастании АО или неэффективности проводимой терапии настоятельно рекомендуется госпитализация в отделение оториноларингологии или реанимационное отделение с целью создания условий для проведения реанимационных мероприятий [1,35,36].

**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 кониотомии/постановка временной трахеостомы или проведение интубации трахеи для обеспечения проходимости дыхательных путей. (Приложение Б-3) [29,30,35,36].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств - 4)**

### **3.2 Краткосрочная профилактика**

*Прием препаратов для долгосрочной профилактики не отменяет необходимости назначения краткосрочной профилактики. НАО не может рассматриваться как противопоказание к стоматологическому/диагностическому/оперативному вмешательству, вакцинации.*

- Пациентам с НАО I и II типов (в том числе пациентам на доклинической стадии заболевания) рекомендуется проводить краткосрочную профилактику (таблица 6) перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими исследованиями, особенно в области дыхательных путей, верхних отделах пищеварительного тракта (при отсутствии медицинских противопоказаний) для предотвращения развития АО [2,44,76,77,119-121]

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

**Комментарии:** АО, связанные с данными процедурами, обычно возникают в течение 48 часов от момента проведения манипуляции [1].

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

Препарат	Взрослые	Дети
----------	----------	------

Ингибитор С1-эстеразы человека	1000 МЕ в/в	С 2-х лет: 15-30 МЕ/кг массы тела в/в
Свежезамороженная плазма (только при отсутствии ингибитора С1-эстеразы человека)	400 мл в/в [2,39]	10 мл/кг массы тела
#Даназол	200-600 мг за 4 дня до и 4 дня после. Если пациент уже получает долгосрочную профилактику #даназолом, доза должна быть увеличена вдвое (не более, чем до 600 мг в сутки, разделенная на 2-4 приема) [76].	#Даназол только при отсутствии других препаратов: 2,5-10 мг/кг массы тела за 5 дней до и 2 дня после (максимальная суточная доза 600 мг) [44,77] .

- Пациентам с НАО I и II типов перед проведением срочных и плановых оперативных вмешательств (в том числе малых, и стоматологических манипуляций), инвазивных медицинских исследований в качестве премедикации рекомендуется внутривенное введение: препарата ингибитора С1-эстеразы человека для снижения риска развития АО после данных интервенций (дозировки смотри в таблице 6) [44,77,119-122] .

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

**Комментарии:** препарат ингибитора С1-эстеразы человека является препаратом выбора для краткосрочной профилактики. Его применение наиболее эффективно снижает риск развития АО после медицинских процедур в сравнении с другими препаратами [77]. Ингибитор С1-эстеразы человека должен применяться для профилактической премедикации как можно ближе к началу процедуры (оптимальный период за 1-6 часов до манипуляции) (дозировки смотри в таблице 6) [1].

- Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа рекомендуется использование ингибитора С1-эстеразы человека для краткосрочной профилактики АО [1,72].

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

- **Комментарии:** Беременным 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 АО половых органов вследствие механической травмы, а также перед родоразрешением путем кесарева сечения [1,72]. Перед неосложненными естественными родами пациенткам с НАО I и II типа не рекомендуется использование препаратов для краткосрочной профилактики [1]. Хотя известно, что механическая травма и стресс провоцируют острые приступы, лишь у немногих женщин АО развивается во время родов [123]*

- 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 C1-эстеразы человека рекомендуется начать прием #даназола (дозировки смотри в таблице 6) [2,44,76,77,121].

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

**Комментарии:** у детей #даназол может быть использован в качестве метода краткосрочной профилактики только если отсутствует ингибитор C1-эстеразы человека [124]. #Даназол категорически запрещен для использования у беременных и кормящих женщин на весь период беременности и лактации, так как #даназол проникает и через плаценту, и в грудное молоко. К их побочным эффектам относятся маскулинизация плода женского пола, плацентарная недостаточность и задержка роста плода. [1,72].

- Пациентам с НАО I и II типов для подготовки к срочным и плановым оперативным вмешательствам (в том числе малым, такими как стоматологические манипуляции), инвазивным медицинским исследованиям в случае отсутствия ингибитора C1-эстеразы и #даназола рекомендуется вводить свежезамороженную плазму (дозировки смотри в таблице 6) [1,2,44,114,125,126] .

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

- Пациентам с НАО I и II типов с целью подготовки к любым инвазивным медицинским вмешательствам не рекомендуется вводить кортикостероиды системного действия и антигистаминные средства системного действия для профилактики развития симптомов НАО [2,20].

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

- Всех пациентам с НАО I и II типов (включая пациентов на доклинической стадии), проходящих любые инвазивные медицинские вмешательства, рекомендуется обеспечить препаратами для купирования не менее 2-х атак: икатибант или ингибитор С1-эстеразы человека [1,2,103].

### Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств 5)

**Комментарии:** Любая профилактическая премедикация не исключает развития «прорывных» приступов, поэтому пациенты должны оставаться под наблюдением, при этом должно быть доступно проведение терапии, направленной на купирование приступа [77,119,122].

Доказательной базы о необходимости и эффективности краткосрочной профилактики у пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ нет [111].

### 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. Пять групп препаратов используются для долгосрочной профилактики НАО I, II типа (таблица 7): ланаделумаб, #ингибитор С1-эстеразы человека для внутривенного/подкожного введения, даназол, #транексамовая кислота\*\*, гестагены.

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

Препараты	Взрослые	Дети
Ланаделумаб	300 мг 1 раз в 2 недели (интервал введения может быть увеличен до 1 раза в 4 недели)	С 12 лет: 300 мг 1 раз в 2 недели (интервал введения может быть увеличен до 1 раза в 4 недели)
Ингибитор С1-эстеразы человека (для подкожного введения)	60 МЕ/кг массы тела два раза в неделю (каждые 3-4 дня).	С 12 лет: 60 МЕ/кг массы тела два раза в неделю (каждые 3-4 дня).

#Ингибитор эстеразы внутривенного введения [2,20,44,78-81].	C1- для	500-3000 МЕ в/в 2 раза в неделю	С 2-х лет 20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю [81]
Даназол		200 мг/сутки перорально (разделенные на 2-4 приема), с возможным постепенным снижением при отсутствии обострений или повышением до 600 в сутки при отсутствии достаточного эффекта	<u>Только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру</u> #2,5 мг/кг массы тела в сутки перорально (максимальная суточная доза 200 мг) [2,44]
#Транексамовая кислота**		20-50 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 2-3 приема (максимум до 4-6 г в сутки)[39]	Не применяется
Гестагены		Только для женщин детородного возраста. #Дезогестрел перорально 0,075 мг в сутки #Линэстренол перорально 10 мг в сутки [82-86].	Не применяются

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

Выбор препарата для долгосрочной профилактики должен быть персонифицированным, основан на индивидуальной эффективности и доступности конкретного лекарственного препарата. При выборе препарата следует учитывать особенности пациента (возраст, пол, для женщин – фактор кормления, наличие беременности) (приложение А3.2)

У пациентов, получающих постоянно препараты долгосрочной профилактики, необходимо регулярно оценивать эффективность и безопасность терапии, по

показаниям – пересматривать дозу и/или интервалы лечения в соответствии с клиническим ответом.

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

*Критерии назначения долгосрочной профилактики у детей и взрослых*

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

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

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

- *Отсутствие ответа и/или наличие побочных эффектов от препаратов для купирования, не позволяющие использовать их для купирования острых атак*
  - *Наличие в течение года госпитализации по экстренным показаниям в связи с атаками, несмотря на использование препаратов неотложной помощи в домашних условиях*
- **Рекомендуется** всем пациентам с НАО I и II типов оценивать необходимость назначения препаратов для долгосрочной профилактики на каждом визите [1,103].

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

**Комментарии:** В качестве дополнительного инструмента для оценки степени тяжести течения заболевания у взрослых могут быть использованы тесты и шкалы активности ангиоотеков AAS28 (Приложение Г2), АЕСТ (приложение Г3), а также опросник по качеству жизни AEQoL (Приложение Г1) в некоторых случаях может быть целесообразно назначение препаратов для долгосрочной профилактики на короткие периоды воздействия триггерного фактора, которое ухудшает течение заболевания (сессия, переезд, инфекционные заболевания)



- Взрослым и детям старше 12 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение препарата для подкожного введения - ланаделумаба или #ингибитора C1-эстеразы человека, в качестве первой линии профилактики [48, 78, 127-133]

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** рекомендуемая начальная доза ланаделумаба составляет 300 мг 1 раз/2 нед. Пациентам, у которых на фоне терапии стабильно отсутствуют приступы, доза ланаделумаба может быть снижена до 300 мг 1 раз/4 нед. Режим введения ланаделумаба может быть пересмотрен в сторону уменьшения после достижения стабильного состояния. Учитывая высокий профиль эффективности/безопасности, подкожный способ введения препарата, ланаделумаб - препарат первой линии для терапии пациентов старше 12 лет при тяжёлом течении НАО [48].

Взрослым пациентам и детям старше четырех лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики АО рекомендуется рассмотреть назначение #ингибитора C1-эстеразы для внутривенного введения (дозировка см. таблицу 7) [2,20,44,78-81].

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

**Комментарии:** для достижения желаемого эффекта дозу рекомендуется адаптировать к индивидуальным потребностям пациента. Препарат необходимо вводить не реже, чем 2 раза в неделю, так как период полувыведения составляет 48 часов [2,20,44,79,80].

- Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа при необходимости долгосрочной профилактики рекомендуется использование #ингибитора C1-эстеразы человека [1,134-136].

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

**Комментарии:** #ингибитор C1-эстеразы человека наиболее безопасный препарат, который может быть использован у беременных и кормящих женщин [137].

Взрослым пациентам с НАО I и II типа при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение #транексамовой кислоты\*\* для профилактики развития АО (дозировки смотри в таблице 7, приложение А3.3, приложение А3.4) [1,2,39,138].

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

**Комментарии:** *#транексамовая кислота\*\* имеет более высокий профиль безопасности по сравнению с даназолом, однако в качестве долгосрочной профилактики НАО эффективны только у небольшого числа пациентов. Учитывая возможное влияние антифибринолитических средств (#транексамовая кислота\*\*) на свертывающую систему крови, всем взрослым пациентам, получающим антифибринолитические средства в качестве долгосрочной профилактики, проводится обследование на наличие противопоказаний к приему данной группы препаратов [1,2,39,139].*

- Беременным и кормящим женщинам с НАО I и II типа при нетяжелом течении и хорошей переносимости рекомендуется использование #транексамовой кислоты\*\* для долгосрочной профилактики [1,72].

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

- Пациенткам в возрасте от 18 до 45 лет с НАО I и II типов при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение гестагенов для долгосрочной профилактики АО (дозировки смотри в таблице 7, приложение А3.3, приложение А3.4, приложение А3.5) [82-86].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -4)**

**Комментарии:** *Назначение гестагенов возможно только после приема (осмотра, консультации) врача-акушера-гинеколога первичного. Гестагены оказывают положительный эффект на течение заболевания вплоть до полного отсутствия АО без необходимости приема других препаратов более, чем в 60% случаев (а при приеме гестагенов с выраженным антигонадотропным эффектом – более чем в 80% случаев) [82,123]. Препаратами выбора являются гестагены в виде монопрепаратов (так как прием препаратов, содержащих эстрогены пациентам с НАО запрещен) [82-85]. Необходимо динамическое наблюдение акушера-гинеколога на весь период проведения лечения гестагенами.*

- Взрослым пациентам и детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру, с НАО I и II типов, при необходимости проведения долгосрочной профилактики рекомендуется назначение #даназола (дозировки смотри в таблице 7,

приложение А3.3, приложение А3.4) для профилактики развития АО [2,44,140-142].

- **Уровень убедительности рекомендаций – В (уровень достоверности доказательств – 2)**

**Комментарии:** даназол взрослым назначают в стартовой дозе 200 мг в сутки, а затем постепенно снижают дозу до минимальной необходимой для отсутствия клинических проявлений заболевания или постепенно повышают при отсутствии достаточного клинического эффекта (максимально до 600 мг в сутки). В любом случае необходимо выявить и применять наименьшую эффективную дозу, что позволяет снизить риск развития побочных эффектов [1,2,20,48].

[103]. Даназол не следует назначать в качестве препарата первой линии женщинам детородного возраста. Детям даназол назначается в качестве долгосрочной профилактики только при отсутствии возможности применения ланаделумаба и ингибитора С1-эстеразы человека и не может быть рассмотрен в качестве терапии первой линии

- Пациентам, получающим даназол в качестве долгосрочной профилактики, перед началом терапии и на протяжении всего периода приема препарата рекомендуется проведение регулярных обследований для оценки наличия противопоказаний и контроля побочных эффектов (приложение А3.3. приложение А3.4) [1,2,20,103,143].

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

- Беременным женщинам с НАО I и II типа настоятельно не рекомендуется использование даназола для долгосрочной профилактики [1,72].

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

**Комментарии:** даназол категорически запрещен для использования у беременных и кормящих женщин на весь период беременности и лактации, так как даназол проникает и через плаценту, и в грудное молоко. К их побочным эффектам 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 [1,72].

- Всем пациентам с НАО I и II типа рекомендуется оценивать эффективность подобранной терапии на каждом визите с интервалом 3-6 месяцев или при стабильном состоянии не реже 1 раза в год для коррекции дозы и/или интервала введения препарата и для оценки побочных эффектов от терапии [1,44,144] .

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -5)**

- Всем пациентам с НАО I и II типа не рекомендуется прерывать прием препаратов для долгосрочной профилактики на время введения препаратов для купирования АО и краткосрочной профилактики для достижения лучшего контроля над активностью заболевания [145] .

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -5)**

- Пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется с целью долгосрочной профилактики АО применение:

- #транексамовой кислоты\*\* (только взрослым пациентам) от 1,5 до 4 г в сутки [116,145].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -4)**

**Комментарии:** У пациентов с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ #транексамовая кислота\*\* более эффективна, чем у пациентов с НАО I и II типа. [22,116,146] .

или:

- ланаделумаба (дозировка см. таблицу 7) [129,147,148] .

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -4)**

или

- ингибитора С1-эстеразы человека для подкожного введения (дозировка см. таблицу 7) [86,146,149,150].

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств -1)**

или

- #ингибитора С1-эстеразы человека для внутривенного введения (дозировка см. таблицу 7) [86,146,149,150] .

**Уровень убедительности рекомендаций – А (уровень достоверности доказательств -1)**

или

- даназола (только взрослым пациентам) (дозировка см. таблицу 7) [146,151] .

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -4)**

или

- гестагенов - только для женщин детородного возраста (дозировка см. таблицу 7), приложение А3.3, приложение А3.4, приложение А3.5) [82-86,116,146].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -4)**

**Комментарии:** *Назначение гестагенов возможно только пациенткам в возрасте от 18 до 45 лет после приема (осмотра, консультации) врача-акушера-гинеколога первичного. Препаратами выбора являются гестагены в виде монопрепаратов (так как прием препаратов, содержащих эстрогены пациентам с НАО запрещен) [82-85]. Необходимо динамическое наблюдение акушера-гинеколога на весь период проведения лечения гестагенами.*

- Пациентам с НАО I и II типа и пациентам с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ не рекомендуется использование антигистаминных средств системного действия и кортикостероидов системного действия для долгосрочной профилактики [116,152].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -4)**

#### **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

Не разработана

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

Всем семьям с НАО I и II типа и НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ рекомендуется прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный с целью получения информации о планировании семьи [47,72].

**Уровень убедительности рекомендаций – С (уровень достоверности доказательств -5)**

**Комментарии:** *у пациентов с НАО I и II типа вероятность рождения ребенка с подобным заболеванием составляет 50% [72]. В семьях пациентов с НАО I и II типа*

и НАО без дефицита С1-ИНГ с выявленной патогенной мутацией в одном из генов возможно проведение пренатальной диагностики с целью выявления генетического дефекта плода и решения вопроса о продолжении беременности, также возможно проведение преимплантационного генетического тестирования. Молекулярно-генетический поиск специфической мутации проводится в клетках из образца ворсин хориона, взятого после 10-й недели беременности или из образца околоплодных вод, после 15 недели беременности [20,44,47,72].

- Рекомендуется информировать пациентов с НАО о всех возможных триггерах заболевания с целью максимального ограничения их воздействия [32,105].

**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 АО [1,105,144].

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

**Комментарии:** препараты из данных групп приводят к накоплению брадикинина, поэтому могут служить факторами, утяжеляющими течение заболевания и явиться триггерами развития фатальных атак [1,105,144].

- Всем пациентам с НАО I и II типа и с НАО с нормальным уровнем С1-ИНГ не рекомендуется использование препаратов, содержащих эстрогены в связи с риском возникновения жизнеугрожающих АО [105,123,134] .

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

**Комментарии:** У 80 % пациенток с НАО наблюдается ухудшение течения заболевания на фоне приема препаратов, содержащих эстрогены (включая комбинированные препараты) [123] . Необходимо заменить препарат, содержащий эстроген, на препарат, содержащий гестагены [72,105,123,153].

- 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 свежзамороженной плазмы) [1].

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

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

1. Пациентам с рецидивирующими АО, в зависимости от необходимости, может быть оказана медицинская помощь любого вида, условия, формы, предусмотренных законодательством Российской Федерации.
2. Все пациенты с рецидивирующими АО должны быть проконсультированы врачом-аллергологом-иммунологом.
3. После постановки диагноза пациент:
  - Должен получить паспорт больного наследственным АО (Приложение В-2);
  - Должен быть внесен в регистр редких (орфанных) заболеваний Минздрава РФ.
3. Пациент с установленным диагнозом НАО должен находиться на диспансерном наблюдении врача-специалиста (предпочтительно у врача-аллерголога-иммунолога, а при его отсутствии у врача другой специальности) 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. Необходимо провести общий осмотр и соответствующее лабораторное обследование.
4. В соответствии с Постановлением Правительства РФ от 26.04.2012 N 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") пациенты (включая пациентов без клинических проявлений) должны быть обеспечены препаратами для профилактики и препаратами для купирования острых состояний. У пациента (в том числе у пациента без

клинических проявлений НАО) на руках всегда должно быть препараты для купирования не менее чем двух атак: икатибант или ингибитора С1-эстеразы человека из расчета 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 АО (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 тяжелым 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;
- 2) Тяжелая абдоминальная атака;
- 3) Отсутствие или недостаточный эффект амбулаторного лечения при тяжелом АО или АО жизнеугрожающей локализации.

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

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

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

#### **7.1 Прогноз**

- АО 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 никакого воздействия. Кроме того, течение предыдущей беременности не позволяет прогнозировать течение следующей [1,72,123].*

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

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



№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный пациента с подозрением на НАО с обязательным назначением комплекса для диагностики наследственного ангионевротического отека (дефектов системе комплемента)	Да/Нет
2	Назначено проведение молекулярно-генетического обследования с целью верификации диагноза НАО.	Да/Нет
3	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный и/или осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный и/или осмотр врачом скорой медицинской помощи (врачом-специалистом) при оказании скорой медицинской помощи рекомендован пациентам с признаками отёка верхних дыхательных путей.	Да/Нет
4	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-детского хирурга первичный при выраженной абдоминальной атаке и отсутствии эффекта от использования препаратов для купирования атак при НАО.	Да/Нет
5	Проведена терапия икатибантом и/или ингибитором С1-эстеразы человека или свежемороженой плазмой (при отсутствии данных препаратов и при отсутствии медицинских противопоказаний) пациенту с установленным диагнозом НАО при АО, способном привести к асфиксии, абдоминальной атаке и периферическом АО, сопряженными с риском развития осложнений.	Да/Нет
6	Назначена краткосрочная профилактика ингибитором С1-эстеразы человека или свежемороженой плазмой, или даназолом при наследственном ангиоотеке I и II типов (в том числе на доклинической стадии) перед любыми оперативными вмешательствами (в том числе малыми, такими как стоматологические манипуляции), инвазивными медицинскими исследованиями, особенно в области дыхательных путей, верхних отделах пищеварительного тракта (при отсутствии медицинских противопоказаний) для предотвращения развития АО.	Да/Нет
7	Пациент с НАО (в том числе на доклинической стадии) был обеспечен препаратами икатибант и /или ингибитор С1-эстеразы человека для самостоятельного введения для купирования не менее, чем двух атак.	Да/Нет
8	Пациентка с НАО I и II типа на период беременности и родов была обеспечена ингибитором С1-эстеразы человека	Да/Нет
9	Пациенту с НАО, получающему терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащими препаратами 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) (при диагностике)	Да/Нет

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

№ п/п	Критерии оценки качества	Оценка выполнения
1	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-аллерголога-иммунолога первичный	Да/Нет
2	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога или осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом (при отеке верхних дыхательных путей)	Да/Нет
3	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-хирурга/врача-детского хирурга (при выраженной абдоминальной атаке)	Да/Нет
4	Проведена терапия икатибантом и/или ингибитором С1-эстеразы человека или свежемороженой плазмой (при отсутствии данных препаратов) с учетом медицинских показаний и медицинских противопоказаний.	Да/Нет
5	Выполнена кониотомия или постановка временной трахеостомы или интубация трахеи при угрожающей жизни компрессии дыхательных путей и при неэффективности лекарственной терапии	Да/Нет
6	Проведена краткосрочная профилактика ингибитором С1-эстеразы человека или свежемороженой плазмой или даназолом перед хирургическим вмешательством или иным инвазивным медицинском вмешательстве при наследственном ангиоотеке I и II типов (в том числе пациентам на доклинической стадии)	Да/Нет
7	Пациенту с НАО, получающему терапию ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II, эстроген-содержащими выполнена отмена этих препаратов	Да/Нет
8	Проведено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное) и/или КТ органов брюшной полости пациенту при выраженных болях в животе с целью проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями с клиникой острого живота и отсутствии эффекта от проводимой терапии	Да/Нет

## Список литературы

1. Maurer M. и др. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema-The 2017 revision and update // *Allergy*. 2018. Т. 73, № 8. С. 1575–1596.
2. Caballero T. и др. 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. Т. 21, № 6. С. 422–441.
3. Cicardi M. и др. Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group // *Allergy*. 2014. Т. 69, № 5. С. 602–616.
4. Obtułowicz K. Bradykinin-mediated angioedema // *Polish Arch. Intern. Med.* 2016. Т. 126, № 1–2. С. 76–85.
5. Picard C. и др. 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. Т. 35, № 8. С. 696–726.
6. Gerменis A.E., Speletas M. The Genetics of Hereditary Angioedema the Iceberg Slowly Emerges // *J. Angioedema*. 2016. Т. 2, № 1. С. 8–17.
7. Gerменis A.E., Speletas M. Genetics of Hereditary Angioedema Revisited // *Clin. Rev. Allergy Immunol. Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 2016. Т. 51, № 2. С. 170–182.
8. Santacroce R. и др. The Genetics of Hereditary Angioedema: A Review // *J. Clin. Med.* 2021. Т. 10, № 9. С. 2023.
9. Davis A., Lu F., Mejia P. C1 inhibitor, a multi-functional serine protease inhibitor // *Thromb. Haemost.* 2010. Т. 104, № 11. С. 886–893.
10. Bork K. Pasteurized and nanofiltered, plasma-derived C1 esterase inhibitor concentrate for the treatment of hereditary angioedema // *Immunotherapy*. 2014. Т. 6, № 5. С. 533–551.
11. Kaplan A.P., Joseph K. Pathogenesis of Hereditary Angioedema: The Role of the Bradykinin-Forming Cascade // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* Elsevier Inc, 2017. Т. 37, № 3. С. 513–525.
12. Caccia S., Suffritti C., Cicardi M. Pathophysiology of Hereditary Angioedema // *Pediatr. Allergy. Immunol. Pulmonol.* 2014. Т. 27, № 4. С. 159–163.
13. Bas M. и др. Nonallergic angioedema: role of bradykinin. // *Allergy*. 2007. Т. 62, № 8. С. 842–856.
14. Levi M., Cohn D.M., Zeerleder S. Hereditary angioedema: Linking complement regulation to the coagulation system // *Res. Pract. Thromb. Haemost.* 2019. Т. 3, № 1. С. 38–43.
15. van Geffen M. и др. Alterations of coagulation and fibrinolysis in patients with angioedema due to C1-inhibitor deficiency // *Clin. Exp. Immunol.* 2012. Т. 167, № 3. С. 472–478.
16. Cicardi M. и др. Novelties in the diagnosis and treatment of angioedema // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016. Т. 26, № 4. С. 212–221.
17. Bafunno V. и др. Mutation of the angiopoietin-1 gene (ANGPT1) associates with a new type of hereditary angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Т. 141, № 3. С. 1009–1017.
18. Bork K. и др. Hereditary angioedema with a mutation in the plasminogen gene // *Allergy*. 2018. Т. 73, № 2. С. 442–450.
19. Veronez C.L. и др. Genetic Variation of Kallikrein-Kinin System and Related Genes in Patients With Hereditary Angioedema // *Front. Med.* 2019. Т. 6, № February. С. 1–6.
20. Bork K. и др. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency: S1 Guideline of the German Society for Angioedema (Deutsche Gesellschaft für Angioödeme, DGA), German Society for Internal Medicine (Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, DGIM), German S // *Allergo J. Int.* 2019. Т. 28, № 1. С. 16–29.
21. Alonso M.L.O. и др. Hereditary angioedema: a prospective study of a Brazilian

single-center cohort // *Int. J. Dermatol.* 2019. C. ijd.14676.

22. Deroux A. и др. 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. T. 185, № 3. C. 332–337.
23. F12-related hereditary angioedema with normal C1Inh.
24. Zuraw B.L. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: Four types and counting // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. T. 141, № 3. C. 884–885.
25. Marcelino-Rodriguez I. и др. Bradykinin-Mediated Angioedema: An Update of the Genetic Causes and the Impact of Genomics // *Front. Genet.* 2019. T. 10.
26. Steiner U.C. и др. Hereditary angioedema due to C1 - inhibitor deficiency in Switzerland: clinical characteristics and therapeutic modalities within a cohort study // *Orphanet J. Rare Dis.* 2016. T. 11, № 1. C. 43.
27. Bouilliet L. и др. Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 French patients // *Ann. Allergy, Asthma Immunol. American College of Allergy, Asthma & Immunology*, 2013. T. 111, № 4. C. 290–294.
28. Bork K. и др. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. // *Am. J. Med.* 2006. T. 119, № 3. C. 267–274.
29. Bork K., Hardt J., Witzke G. Fatal laryngeal attacks and mortality in hereditary angioedema due to C1-INH deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. T. 130, № 3. C. 692–697.
30. Xu Y.-Y. и др. Upper airway edema in 43 patients with hereditary angioedema // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2014. T. 112, № 6. C. 539-544.e1.
31. Martinez-Saguer I., Farkas H. Erythema Marginatum as an Early Symptom of Hereditary Angioedema: Case Report of 2 Newborns // *Pediatrics*. 2016. T. 137, № 2. C. e20152411.
32. Zotter Z. и др. The influence of trigger factors on hereditary angioedema due to C1-inhibitor deficiency. // *Orphanet J. Rare Dis.* 2014. T. 9, № 44. C. 1–6.
33. Hahn J. и др. Angioedema // *Dtsch. Aerzteblatt Online*. 2017. T. 114, № 29–30. C. 489–496.
34. Weldon D. Differential Diagnosis of Angioedema // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2006. T. 26, № 4. C. 603–613.
35. Farkas H. Management of upper airway edema caused by hereditary angioedema // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2010. T. 6, № 19. C. 1–8.
36. Misra L., Khurmi N., Trentman T. Angioedema: Classification, management and emerging therapies for the perioperative physician // *Indian J. Anaesth.* 2016. T. 60, № 8. C. 534–541.
37. Giavina-Bianchi P. и др. Brazilian Guidelines for Hereditary Angioedema Management - 2017 Update Part 1: Definition, Classification and Diagnosis // *Clinics*. 2018. T. 73.
38. Gobert D. и др. Angioedèmes par déficit acquis en C1-inhibiteur: recommandations du CREAK pour le diagnostic et la prise en charge // *La Rev. Médecine Interne*. 2020. T. 41, № 12. C. 838–842.
39. Bowen T. и др. 2010 International consensus algorithm for the diagnosis, therapy and management of hereditary angioedema // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2010. T. 6, № 24. C. 1–13.
40. Caballero T. и др. 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. T. 21, № 5. C. 333–347.
41. Agostoni A. и др. Hereditary and acquired angioedema: Problems and progress: Proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004. T. 114, № 3. C. S51–S131.
42. Martinez-Saguer I. и др. 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. Т. 54, № 6. С. 1552–1561.
43. Richards S. и др. 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. Т. 17, № 5. С. 405–423.
44. Farkas H. и др. International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // *Allergy Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Т. 72, № 2. С. 300–313.
45. Aabom A. и др. Clinical characteristics and real-life diagnostic approaches in all Danish children with hereditary angioedema // *Orphanet J. Rare Dis.* 2017. Т. 12, № 1. С. 55.
46. Craig T. и др. WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema // *World Allergy Organ. J.* 2012. Т. 5, № 12. С. 182–199.
47. Germenis A.E. и др. International Consensus on the Use of Genetics in the Management of Hereditary Angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019.
48. Maurer M. и др. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update // *Allergy*. 2022.
49. Drouet et al. SERPING1 Variants and C1-INH Biological Function: A Close Relationship With C1-INH-HAE 2022, *Front. Allergy* 3:835503.
50. Блинец и др. ДНК-диагностика наследственного ангионевротического отека и клиническое значение вариантов гена SERPING1 / 2018, *Медицинская генетика*, №7, стр. 11-20.
51. Tarzi M.D. и др. 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. Т. 149, № 3. С. 513–516.
52. Pedrosa M. и др. Complement Study Versus C1NH Gene Testing for the Diagnosis of Type I Hereditary Angioedema in Children // *J. Clin. Immunol.* 2016. Т. 36, № 1. С. 16–18.
53. Karim Y. Normal complement C4 values do not exclude hereditary angioedema // *J. Clin. Pathol.* 2004. Т. 57, № 2. С. 213–214.
54. Nielsen E. и др. Activation of the Complement, Coagulation, Fibrinolytic and Kallikrein-Kinin Systems During Attacks of Hereditary Angioedema // *Scand. J. Immunol.* 1996. Т. 44, № 2. С. 185–192.
55. Zanichelli A. и др. Diagnosis, Course, and Management of Angioedema in Patients With Acquired C1-Inhibitor Deficiency // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017. Т. 5, № 5. С. 1307–1313.
56. Riedl M.A. и др. Safety and Usage of C1-Inhibitor in Hereditary Angioedema: Berinert Registry Data // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract. Elsevier*, 2016. Т. 4, № 5. С. 963–971.
57. Wentzel и др. Fresh frozen plasma for on-demand hereditary angioedema treatment in South Africa and Iran. *World Allergy Organization Journal* (2019) 12(9)
58. Moreno A.S. и др. Coagulation Factor XII Gene Mutation in Brazilian Families with Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2015. Т. 166, № 2. С. 114–120.
59. Firinu D. и др. Characterization of patients with angioedema without wheals: The importance of F12 gene screening // *Clin. Immunol.* 2015. Т. 157, № 2. С. 239–248.
60. Aygören-Pürsün E., Bork K. Hereditäres Angioödem // *Internist (Berl)*. 2019. Т. 60, № 9. С. 987–995.
61. Bork K. и др. Hereditary angioedema cosegregating with a novel kininogen 1 gene mutation changing the N-terminal cleavage site of bradykinin // *Allergy*. 2019. Т. 74, № 12. С. 2479–2481.
62. Patel N. и др. Hereditary Angioedema and Gastrointestinal Complications: An Extensive Review of the Literature // *Case Reports Immunol.* 2015. Т. 2015. С. 1–8.
63. Riguzzi C. и др. Gastrointestinal Manifestations of Hereditary Angioedema Diagnosed by Ultrasound in the Emergency Department // *West. J. Emerg. Med.* 2014. Т. 15, № 7. С. 816–818.

64. Farkas H. и др. Ultrasonography in the diagnosis and monitoring of ascites in acute abdominal attacks of hereditary angioneurotic oedema // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2001. Т. 13, № 10. С. 1225–1230.
65. Dinkel H.-P., Maroske J., Schrod L. Sonographic appearances of the abdominal manifestations of hereditary angioedema // *Pediatr. Radiol.* 2001. Т. 31, № 4. С. 296–298.
66. Weller K. и др. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference // *Allergy.* 2016. Т. 71, № 8. С. 1203–1209.
67. Бодня О.С. и др. Долгосрочная профилактика наследственного ангиоотёка в России: резолюция Совета экспертов. 2021. Т. 18, № 3. С. 126–130.
68. Weller K. и др. Development and construct validation of the angioedema quality of life questionnaire // *Allergy.* 2012. Т. 67, № 10. С. 1289–1298.
69. Kulthanan K. и др. Angioedema quality of life questionnaire (AE-QoL) - interpretability and sensitivity to change // *Health Qual. Life Outcomes.* 2019. Т. 17, № 1. С. 160.
70. Манто И.А. и др. Место шкал и опросников в оценке тяжести течения и подборе долгосрочной профилактики у пациентов с наследственным ангиоотеком // *Терапевтический архив.* 2021. Т. 93, № 12. С. 1498–1509.
71. Borum M.L., Ali M.A. Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2014. Т. 20, № 7. С. 435–445.
72. Caballero T. и др. 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. Т. 129, № 2. С. 308–320.
73. Busse P.J. и др. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021. Т. 9, № 1. С. 132-150.e3.
74. Maurer M. и др. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update // *World Allergy Organ. J.* 2018. Т. 11. С. 5.
75. Betschel S. и др. The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2019. Т. 15, № 1. С. 72.
76. Farkas H. и др. The efficacy of short-term danazol prophylaxis in hereditary angioedema patients undergoing maxillofacial and dental procedures // *J. Oral Maxillofac. Surg.* 1999. Т. 57, № 4. С. 404–408.
77. Farkas H. и др. Short-term prophylaxis in hereditary angioedema due to deficiency of the C1-inhibitor--a long-term survey. // *Allergy.* 2012. Т. 67, № 12. С. 1586–1593
78. Longhurst H. и др. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor // *N. Engl. J. Med.* 2017. Т. 376, № 12. С. 1131–1140.
79. 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. Т. 154, № 1. С. 81–88.
80. Craig T. и др. Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. // *Allergy Rhinol. (Providence).* 2017. Т. 8, № 1. С. 13–19.
81. Michel Baucher и др. Drug therapies for the long-term prophylaxis for hereditary angioedema attacks/ Ottawa CADTH, 2019 Dec. (CADTH Technology Review, no 25) <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/ob0007-hae-prophylaxis-redacted.pdf>
82. Saule C. и др. Benefits of progestin contraception in non-allergic angioedema // *Clin. Exp. Allergy.* 2013. Т. 43, № 4. С. 475–482.
83. Maitrot-Mantelet L. и др. Antigonadotropic progestogens as contraceptive agents in women with contraindication to combined pill // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2010. Т. 3, № 3. С. 441–447.
84. Bouillet L. и др. Traitements des angioedèmes héréditaires: Recommandations du centre

- de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux) // Press. Medicale. 2015. T. 44, № 5. С. 526–532.
85. Longhurst H.J. Hereditary and other orphan angioedemas: A new prophylactic option at last? // Clin. Exp. Allergy. 2013. T. 43, № 4. С. 380–382.
86. Garcia J.F.B. и др. Use of pdC1-INH concentrate for long-term prophylaxis during pregnancy in hereditary angioedema with normal C1-INH // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. T. 6, № 4. С. 1406–1408.
87. Lumry W.R. и др. 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. T. 107, № 6. С. 529–537.e2.
88. Cicardi M. и др. Icatibant, a new bradykinin-receptor antagonist, in hereditary angioedema. // N. Engl. J. Med. 2010. T. 363, № 6. С. 532–541.
89. Craig T.J. и др. Efficacy of human C1 esterase inhibitor concentrate compared with placebo in acute hereditary angioedema attacks // J. Allergy Clin. Immunol. 2009. T. 124, № 4. С. 801–808.
90. Lumry W.R. и др. Icatibant for Multiple Hereditary Angioedema Attacks across the Controlled and Open-Label Extension Phases of FAST-3 // Int. Arch. Allergy Immunol. 2015. T. 168, № 1. С. 44–55.
91. Craig T.J. и др. Effect of time to treatment on response to C1 esterase inhibitor concentrate for hereditary angioedema attacks // Ann. Allergy, Asthma Immunol. 2013. T. 111, № 3. С. 211–215.
92. Maurer M. и др. Hereditary Angioedema Attacks Resolve Faster and Are Shorter after Early Icatibant Treatment // PLoS One / под ред. Stover C.M. 2013. T. 8, № 2. С. e53773.
93. Hernández Fernandez de Rojas D. и др. 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. T. 167, № 1. С. 21–28.
94. Kawalec P. и др. 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 // Pneumonol. Alergol. Pol. 2013. T. 81, № 2. С. 95–104.
95. Farkas H. и др. Treatment Effect and Safety of Icatibant in Pediatric Patients with Hereditary Angioedema // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. Elsevier Inc, 2017. T. 5, № 6. С. 1671–1678.e2.
96. Farkas H. и др. 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. T. 139, № 2. С. AB236.
97. Farkas H., Köhalmi K.V. Icatibant for the treatment of hereditary angioedema with C1-inhibitor deficiency in adolescents and in children aged over 2 years // Expert Rev. Clin. Immunol. 2018. T. 14, № 6. С. 447–460.
98. Busse P. и др. Safety of C1-inhibitor concentrate use for hereditary angioedema in pediatric patients // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2017. T. 5, № 4. С. 1142–1145.
99. Викторова Е.А. и др. Анализ эффективности и безопасности применения патогенетической терапии с целью купирования атак у детей с наследственным ангионевротическим отеком // Педиатрия им. Сперанского Г.Н. 2023 / ТОМ 102 / № 2.
100. 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. T. 41, № 4. С. 366–371.
101. Cicardi M. и др. Review of Recent Guidelines and Consensus Statements on Hereditary Angioedema Therapy with Focus on Self-Administration // Int. Arch. Allergy Immunol. 2013. T. 161, № s1. С. 3–9.
102. Aygören-Pürsün E. и др. On demand treatment and home therapy of hereditary

- angioedema in Germany - the Frankfurt experience // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2010. T. 6, № 21. С. 1–4.
103. Betschel S. и др. Canadian hereditary angioedema guideline // *Allergy, Asthma Clin. Immunol.* 2014. T. 10, № 50. С. 1–18.
104. Zuraw B.L. и др. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor function: Consensus of an international expert panel // *Allergy Asthma Proc.* 2012. T. 33, № 6. С. 145–156.
105. Bork K. и др. Hereditary angioedema caused by missense mutations in the factor XII gene: Clinical features, trigger factors, and therapy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009. T. 124, № 1. С. 129–134.
106. Bouillet L. и др. Bradykinin receptor 2 antagonist (icatibant) for hereditary angioedema type III attacks. // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2009. T. 103, № 5. С. 448.
107. Boccon-Gibod I., Bouillet L. Safety and efficacy of icatibant self-administration for acute hereditary angioedema // *Clin. Exp. Immunol.* 2012. T. 168, № 3. С. 303–307.
108. Piñero-Saavedra M. и др. Hereditary angioedema with F12 mutation // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2016. T. 117, № 5. С. 520–526.
109. Bouillet L. и др. Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor in a French cohort: Clinical characteristics and response to treatment with icatibant // *Immunity, Inflamm. Dis.* 2017. T. 5, № 1. С. 29–36.
110. Ohsawa I. и др. Clinical and laboratory characteristics that differentiate hereditary angioedema in 72 patients with angioedema // *Allergol. Int. Elsevier Masson SAS*, 2014. T. 63, № 4. С. 595–602.
111. Bouillet L. и др. 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. T. 27, № 2. С. 155–159.
112. Craig T.J. и др. Treatment response after repeated administration of C1 esterase inhibitor for successive acute hereditary angioedema attacks // *Allergy Asthma Proc.* 2012. T. 33, № 4. С. 354–361.
113. Pekdemir M. и др. Effective Treatment of Hereditary Angioedema with Fresh Frozen Plasma in an Emergency Department // *J. Emerg. Med.* 2007. T. 33, № 2. С. 137–139.
114. Prematta M. и др. Fresh frozen plasma for the treatment of hereditary angioedema // *Ann. Allergy, Asthma Immunol.* 2007. T. 98, № 4. С. 383–388.
115. Pickering R.J. и др. Replacement therapy in Hereditary angioedema // *Lancet.* 1969. T. 293, № 7590. С. 326–330.
116. Magerl M. и др. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor // *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2017. T. 37, № 3. С. 571–584.
117. Zanichelli A. и др. Standard care impact on angioedema because of hereditary C1 inhibitor deficiency: a 21-month prospective study in a cohort of 103 patients // *Allergy.* 2011. T. 66, № 2. С. 192–196.
118. Betschel S. и др. Development of the Hereditary Angioedema Rapid Triage Tool // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. T. 8, № 1. С. 310-317.e3.
119. Bork K. и др. 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. T. 112, № 1. С. 58–64.
120. Aygören-Pürsün E. и др. Risk of angioedema following invasive or surgical procedures in HAE type I and II - the natural history // *Allergy.* 2013. T. 68, № 8. С. 1034–1039
121. Jurado-Palomo J. и др. Management of dental-oral procedures in patients with hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2013. T. 23, № 1. С. 1–6.
122. Magerl M. и др. Short-term prophylactic use of C1-inhibitor concentrate in hereditary angioedema: Findings from an international patient registry // *Ann. Allergy, Asthma Immunol. The Authors*, 2017. T. 118, № 1. С. 110–112.



123. Bouillet L. и др. Disease expression in women with hereditary angioedema // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008. Т. 199, № 5. С. 484.e1-484.e4
124. Sabharwal G., Craig T. Pediatric hereditary angioedema: an update // *F1000Research*. 2017. Т. 6, № 0. С. 1205.
125. Peled M. и др. Preoperative prophylaxis for C1 esterase-inhibitor deficiency in patients undergoing oral surgery: a report of three cases. // *Quintessence Int.* 1997. Т. 28, № 3. С. 169–171.
126. Atkinson J.C., Frank M.M. Oral manifestations and dental management of patients with hereditary angioedema. // *J. Oral Pathol. Med.* 1991. Т. 20, № 3. С. 139–142.
127. Banerji A. и др. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks // *JAMA*. 2018. Т. 320, № 20. С. 2108.
128. Riedl M.A. и др. An open-label study to evaluate the long-term safety and efficacy of lanadelumab for prevention of attacks in hereditary angioedema: design of the HELP study extension. // *Clin. Transl. Allergy*. 2017. Т. 7. С. 36.
129. Banerji A. и др. Long-term prevention of hereditary angioedema attacks with lanadelumab: The HELP OLE Study // *Allergy*. 2021.
130. Craig T. и др. Long-Term Outcomes with Subcutaneous C1-Inhibitor Replacement Therapy for Prevention of Hereditary Angioedema Attacks // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Т. 7, № 6. С. 1793-1802.e2.
131. Lumry W.R. и др. Fixed-Dose Subcutaneous C1-Inhibitor Liquid for Prophylactic Treatment of C1-INH-HAE: SAHARA Randomized Study // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019. Т. 7, № 5. С. 1610-1618.e4.
132. Li H.H. и др. Subcutaneous C1-esterase inhibitor to prevent hereditary angioedema attacks: Safety findings from the COMPACT trial // *Allergy Asthma Proc.* 2018. Т. 39, № 5. С. 365–370.
133. Lumry W.R. и др. Health-Related Quality of Life with Subcutaneous C1-Inhibitor for Prevention of Attacks of Hereditary Angioedema // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018. Т. 6, № 5. С. 1733-1741.e3.
134. 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. Т. 114, № 4. С. 294–298.
135. González-Quevedo T. и др. Management of Pregnancy and Delivery in Patients With Hereditary Angioedema Due to C1 Inhibitor Deficiency // *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016. Т. 26, № 3. С. 161–167.
136. Milingos D.S. и др. 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. Т. 2, № 3. С. 123–125.
137. Fox J. и др. Safety of a C1-inhibitor concentrate in pregnant women with hereditary angioedema // *Allergy Asthma Proc.* 2017. Т. 38, № 3. С. 216–221.
138. Wintenberger C. и др. Tranexamic acid as maintenance treatment for non-histaminergic angioedema: analysis of efficacy and safety in 37 patients // *Clin. Exp. Immunol.* 2014. Т. 178, № 1. С. 112–117.
139. Maurer M., Magerl M. Hereditary angioedema: an update on available therapeutic options // *JDDG J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft*. 2010. Т. 8, № 9. С. 663–672.
140. 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. Т. 100, № 2. С. 153–161.
141. Füst G. и др. Long-term efficacy of danazol treatment in hereditary angioedema // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011. Т. 41, № 3. С. 256–262.
142. Gelfand J.A. и др. Treatment of Hereditary Angioedema with Danazol // *N. Engl. J. Med.* 1976. Т. 295, № 26. С. 1444–1448.
143. Maurer M., Magerl M. Long-term prophylaxis of hereditary angioedema with androgen

- derivates: a critical appraisal and potential alternatives // J. der Dtsch. Dermatologischen Gesellschaft. 2011. Т. 9, № 2. С. 99–107.
144. Craig T. и др. Long-term prophylaxis therapy in patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency // Ann. Allergy, Asthma Immunol. Elsevier Inc., 2018. Т. 121, № 6. С. 673–679.
145. Латышева Т.В. и др. Долгосрочная профилактика ангиоотёков у пациентов с НАО // Российский аллергологический журнал. 2019. Т. 16, № 3. С. 75–83.
146. Bork K. и др. Treatment for hereditary angioedema with normal C1-INH and specific mutations in the F12 gene (HAE-FXII) // Allergy. 2017. Т. 72, № 2. С. 320–324.
147. Belbézier A., Boccon-Gibod I., Bouillet L. Efficacy of lanadelumab in acquired angioedema with C1-inhibitor deficiency // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2021. Т. 9, № 6. С. 2490–2491.
148. Adil Adatia, Bruce Ritchie. Successful use of lanadelumab in a patient with hereditary angioedema with normal C1 inhibitor and negative genetic testing J Allergy Clin Immunol Glob. 2023 May; 2(2).
149. Bork K. и др. Clinical features of genetically characterized types of hereditary angioedema with normal C1 inhibitor: a systematic review of qualitative evidence // Orphanet J. Rare Dis. 2020. Т. 15, № 1. С. 289.
150. Nicole Beard и др. Interventions for the long-term prevention of hereditary angioedema attacks //Cochrane Database Syst Rev 2022 Nov3; 11(11).
1151. Veronez C.L. и др. Hereditary Angioedema with Normal C1 Inhibitor and F12 Mutations in 42 Brazilian Families // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2018. Т. 6, № 4. С. 1209-1216.e8.
152. Gower R.G. и др. Hereditary angioedema caused by c1-esterase inhibitor deficiency: a literature-based analysis and clinical commentary on prophylaxis treatment strategies. // World Allergy Organ. J. 2011. Т. 4, № 2 Suppl. С. S9–S21.
153. Banerji A., Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema // Women's Heal. 2016. Т. 12, № 3. С. 351–361.
154. Weller K. и др. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score // Allergy. 2013. С. n/a-n/a.
155. Moxie GmbH [Электронный ресурс]. URL: <https://moxie-gmbh.de/>.
156. Weller K. и др. Validation of the Angioedema Control Test (AECT)—A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020. Т. 8, № 6. С. 2050-2057.e4.

## **Приложение А1 Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

### Члены рабочей группы:

1. Анисимова Инга Вадимовна – к.м.н., врач-генетик, заведующая отделом организации медицинской помощи ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
2. Блинец Елена Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова».
3. Викторова Екатерина Андреевна – заместитель главного врача, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, врач иммунолог-аллерголог, педиатр
4. Вишнева Елена Александровна – д.м.н., профессор РАН, заместитель руководителя по науке, врач аллерголог-иммунолог НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В.Петровского», профессор кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.
5. Джобава Элисо Мурмановна - д.м.н., профессор, член Ассоциации гинекологов – эндокринологов России, Ассоциации «Квантовая медицина», Российской ассоциации акушеров-гинекологов, врач акушер-гинеколог
6. Ильина Наталья Ивановна – д.м.н., профессор, вице-президент Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ), заместитель директора ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России по клинической работе – главный врач.
7. Кузьменко Наталья Борисовна – к.м.н., врач аллерголог-иммунолог, педиатр, зав. отд. эпидемиологии и мониторинга иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ,
8. Куцев Сергей Иванович – академик РАН, д.м.н., директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», президент Ассоциации медицинских генетиков;
9. Латышева Елена Александровна – д.м.н., заведующая отделением иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, доцент кафедры клинической иммунологии факультета МБФ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

10. Латышева Татьяна Васильевна – д.м.н., профессор, заведующая отделением интенсивной терапии и реанимации ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
11. Манто Ирина Александровна – научный сотрудник отделения иммунопатологии взрослых ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
12. Медуницына Екатерина Николаевна – старший научный сотрудник отделения иммунопатологии ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.
13. Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна - академик РАН, профессор, д.м.н., президент Союза педиатров России; паст-президент ЕРА/UNEPSA; руководитель НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В.Петровского», заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист по профилактической медицине Минздрава России.
14. Ненашева Наталья Михайловна - д.м.н., профессор, заведующая кафедрой аллергологии и иммунологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России
15. 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
16. Поляков Александр Владимирович – д.б.н., проф., чл.-корр. РАН, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
17. Репина Светлана Афанасьевна врач-генетик — к.м.н., врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
18. Свиридова Валерия Валерьевна – врач-генетик отдела организации медицинской помощи ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков
19. Селимзянова Лилия Робертовна - к.м.н., заведующая отделом стандартизации и основ доказательной медицины НИИ педиатрии и охраны здоровья детей НКЦ №2 (ЦКБ РАН) ФГБНУ «РНЦХ им.акад.Б.В.Петровского», доцент кафедры педиатрии и детской ревматологии ФГАОУ «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
20. Субботин Дмитрий Михайлович – врач-генетик, специалист отдела организации медицинской помощи ФГБНУ «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», член Ассоциации медицинских генетиков

21. Щербина Анна Юрьевна - д. м. н., профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующая отделением клинической иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

22. Фомина Дарья Сергеевна - к.м.н., доцент, руководитель Московского городского центра аллергологии и иммунологии ДЗМ, ГБУЗ «ГКБ 52 ДЗМ», доцент кафедры клинической аллергологии и иммунологии «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

## **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 лечебного 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**

2 члена рабочей группы (Латышева Елена Александровна и Манто Ирина Александровна) независимо друг от друга выполняли систематический 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/ctrsearch/search>. Было найдено 250 публикаций, и из них было отобрано 110 публикаций. В случае возникновения разногласий при отборе публикации 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 уровне 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.

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

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа

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

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

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

#### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, 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 препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.**

**Приложение А3.1. Связанные документы**

1. Федеральный закон от 25.12.2018 № 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 г. «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 N 804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 02 мая 2023 г. N205н "Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников".
5. Постановление Правительства РФ от 26 апреля 2012 г. N 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 августа 2019 г. № 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 апреля 2012 г. N366н "Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи"
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 апреля 2022 г. N274н. "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями"
9. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>

**Приложение А3.2. Персонифицированный подход при выборе долгосрочной профилактики**

Группа Пациентов	Предпочтительный препарат	Альтернативный препарат	Не разрешенный препарат	Примечания
Дети	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ланаделумаб</li> <li>- Ингибитор С1-эстеразы человека для подкожного введения</li> <li>- #ингибитор С1-эстеразы человека для внутривенного введения</li> </ul>	- #Даназол	<ul style="list-style-type: none"> <li>- гестагены</li> <li>- транексамовая кислота**</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ланаделумаб с 12 лет</li> <li>- #ингибитор С1-эстеразы человека с 2-х лет</li> <li>- Ингибитор С1-эстеразы человека для подкожного введения с 12 лет</li> <li>- #Даназол (только при отсутствии возможности применения ингибитора С1-эстеразы человека и ланаделумаба) детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру, #2,5 мг/кг массы тела в сутки перорально (максимальная суточная доза 200мг) в качестве долгосрочной терапии и только при отсутствии возможности применения ингибитора С1-эстеразы человека) 2,5-10 мг/кг массы</li> </ul>

Группа Пациентов	Предпочтительный препарат	Альтернативный препарат	Не разрешенный препарат	Примечания
				тела за 5 дней до и 2 дня после вмешательства (максимальная суточная доза 600 мг) в качестве краткосрочной терапии [44,77]
Взрослые женщины, не планирующие беременность, не беременные, не кормящие	- Ланаделумаб - #Ингибитор C1-эстеразы человека	- #Транексамовая кислота** (менее эффективна, может быть рассмотрена при легком течении) гестагены	- Даназол (множественные побочные эффекты)	
Беременные и кормящие женщины	- #Ингибитор C1-эстеразы человека для подкожного или для внутривенного введения	- #Транексамовая кислота** (менее эффективна, может быть рассмотрена при легком течении)	- Даназол гестагены	- #Дезогестрел разрешен кормящим женщинам с 4-ой недели после родов

**Приложение А3.3. Противопоказания и побочные эффекты от препаратов для долгосрочной профилактики.**

Препараты	Противопоказания	Побочные эффекты
Ланаделумаб	<ul style="list-style-type: none"> <li>Повышенная чувствительность к ланаделумабу;</li> <li>детский возраст до 12 лет</li> <li>беременность, период грудного вскармливания.</li> </ul>	<p><i>Местные реакции:</i> очень часто - боль, эритема, кровоподтек, дискомфорт, гематома, кровотечение, зуд, припухлость, уплотнение, парестезия, ощущение тепла, отек и сыпь.</p> <p><i>Со стороны иммунной системы:</i> часто - реакции гиперчувствительности, которые включают зуд, дискомфорт и ощущение покалывания языка.</p> <p><i>Со стороны нервной системы:</i> часто - головокружение.</p> <p><i>Со стороны кожи и подкожных тканей:</i> часто - макуло-папулезная сыпь.</p> <p><i>Со стороны печени:</i> часто - повышение активности АЛС и АСТ.</p>
Даназол	<ul style="list-style-type: none"> <li>Дети (до достижения V стадии половой зрелости по Таннеру);</li> <li>беременность, период грудного вскармливания;</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>тромбозмболия 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 желез;</li> <li>гепатотоксичность;</li> <li>рабдомиолиз;</li> <li>полицитемия;</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	Детский возраст до 2-х лет	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Тромбоз;</li> <li>• местные реакции в месте инъекции.</li> </ul>
Гестагены	<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>• ИБС (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 А3.4. Обследование перед началом и во время приема препаратов для долгосрочной профилактики**

Препараты	Обследование перед назначением	Обследование 1 раз в 6 месяцев	Ежегодное обследование
Ланаделумаб		<ul style="list-style-type: none"> <li>Определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови.</li> </ul>	
Даназол	<ul style="list-style-type: none"> <li>Общий (клинический) анализ крови;</li> <li>Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное);</li> <li>Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня/активности изоферментов щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови,</li> <li>Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический</li> <li>Общий (клинический) анализ мочи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>При осмотре: стигмы вирилизации, масса тела, АД;</li> <li>Общий (клинический) анализ крови;</li> <li>Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное);</li> <li>Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня/активности изоферментов щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови,</li> <li>Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический)</li> <li>Общий анализ (клинический) мочи</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)</li> <li>Исследование уровня альфа-фетопротеина в сыворотке крови.</li> </ul>

#Транексамовая кислота**	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови, исследование уровня/активности изоферментов щелочной фосфатазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, исследование уровня креатинина в крови; исследование уровня мочевины в крови, определение активности креатинкиназы в крови</li> <li>Общий (клинический) анализ мочи</li> </ul>	Прием осмотр, консультация врача-офтальмолога первичный
#Ингибитор С1-эстеразы человека	<ul style="list-style-type: none"> <li>Определение антител к ВИЧ (Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови;</li> <li>Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови.</li> <li>Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;</li> <li>Определение</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Определение антител к ВИЧ (Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови;</li> <li>Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови.</li> <li>Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови;</li> <li>Определение</li> </ul>

	<p>антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение антител к парвовирусу B19 (Parvovirus B19) в крови;</li> </ul>		<p>антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Определение антител к парвовирусу B19 (Parvovirus B19) в крови;</li> </ul>
Гестагены	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный</li> </ul>	Не проводится	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный</li> </ul>



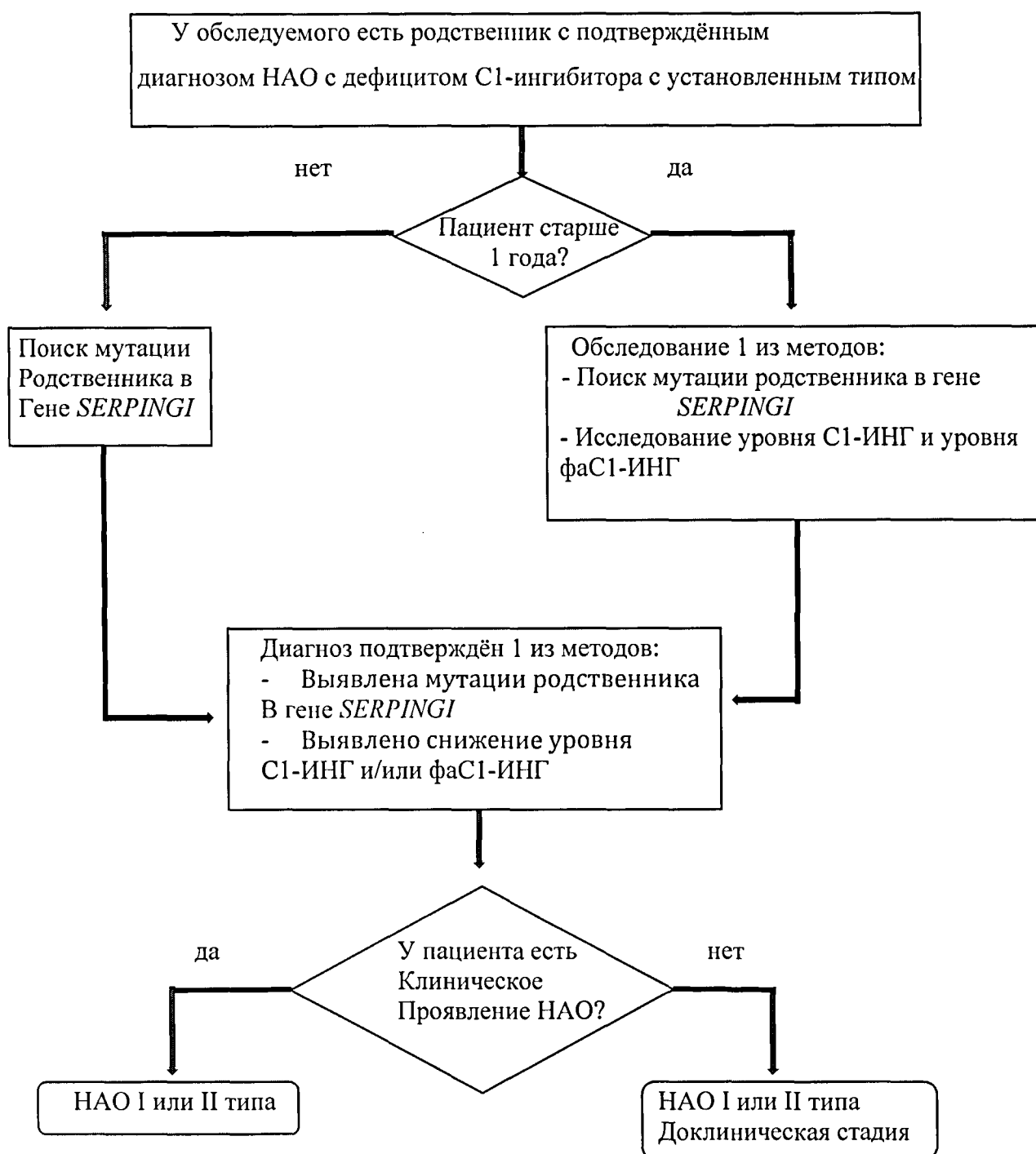
**Приложение А3.5. Гестагены в качестве долгосрочной профилактики**

Препарат [82,86]	Дозировка
#Дезогестрел	0,075 мг/сутки
#Линэстренол (в высоких дозах)	10 мг/сутки

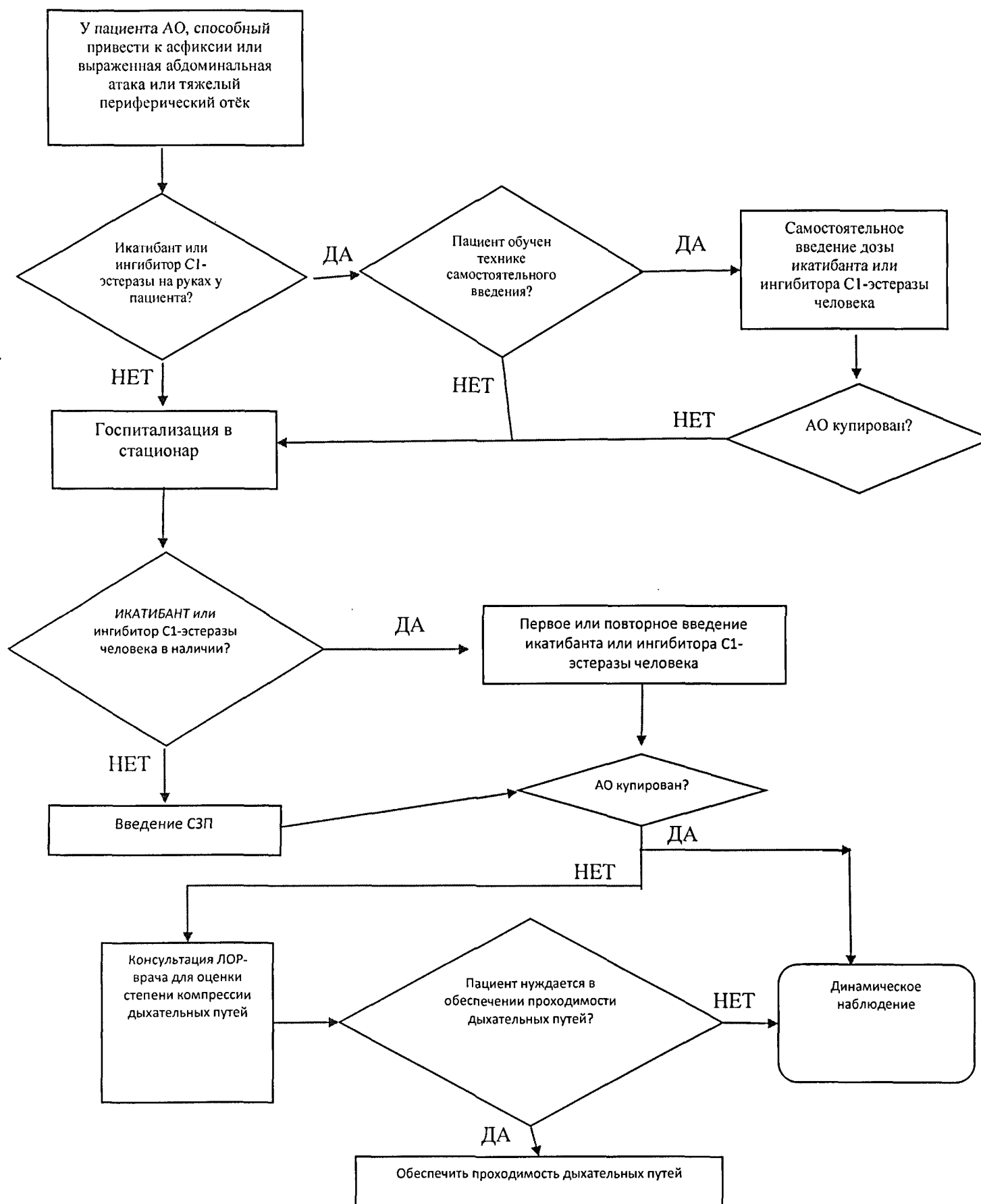
## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### Алгоритм диагностики НАО 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.



## Купирование атаки у пациента с установленным диагнозом НАО



## Приложение В. Информация для пациента

### 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 ангиоотёков различных частей тела: рук, ног, лица, брюшной полости, гортани.

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

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

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

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

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

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

Паспорт больного Наследственным ангиотёком.

**ПАСПОРТ БОЛЬНОГО НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИОТЁКОМ  
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 ангиотёк (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 РОДСТВЕННОГО

ТЕЛЕФОН РОДСТВЕННОГО

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 свежемороженную плазму 10 мл/кг массы тела. Препараты вводить как можно раньше от начала отека.
2. **Использование антигистаминных препаратов для системного применения, Кортикостероидов для системного применения (ГКС), 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, препаратов, содержащих эстрогены.
5. Премедикация до оперативного вмешательства за 1-6 часов: Ингибитор С1-эстеразы человека 1000 МЕ в/в, при отсутствии - свежемороженая плазма 400 мл. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отёков во время проведения оперативного вмешательства (см. п.1).

**ПАСПОРТ БОЛЬНОГО НАСЛЕДСТВЕННЫМ АНГИОТЁКОМ**

**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 РОДСТВЕННОГО

ТЕЛЕФОН РОДСТВЕННОГО

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 п/к или **Ингибитор С1-эстеразы человека 20 МЕ/кг в/в**. При отсутствии указанных препаратов необходимо ввести свежемороженную плазму 10 мл/кг массы тела. Препараты вводить как можно раньше от начала отека.
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 - свежемороженая плазма 10 мл/кг массы тела. Необходимо обеспечить наличие препаратов для купирования жизнеугрожающих отёков во время проведения оперативного вмешательства (см. п.1).

**Приложение Г1 – ГН. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях**

**Приложение Г1. AE-QoL Angioedema quality of life/Оценка качества жизни у пациента с ангиоотеками [66-70]**

**Название на русском языке:** Оценка качества жизни пациентов с ангиоотеками

**Оригинальное название:** AE-QoL Angioedema quality of life

**Источник:** Weller K. и др. The Angioedema Quality of Life Questionnaire (AE-QoL) - assessment of sensitivity to change and minimal clinically important difference // Allergy. 2016. Т. 71, № 8. С. 1203–1209

**Тип:** (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить): опросник

**Назначение:** Оценка качества жизни пациентов с ангиоотеками

**Содержание (шаблон):** Пациента нужно ознакомить с инструкцией к тесту и попросить выбрать к каждому вопросу один наиболее подходящий ответ из пяти предложенных.

**AE-QoL (Опросник для оценки качества жизни пациентов с ангиоотеками)**

Ф.И.О пациента: \_\_\_\_\_

Дата заполнения (дд мм гггг): \_\_\_\_\_

**Инструкция по заполнению:** в данном опроснике приведен ряд вопросов. Пожалуйста, внимательно прочитайте каждый вопрос и выберите из пяти ответов один наиболее подходящий. Просим Вас не думать долго над каждым вопросом. Постарайтесь ответить на все вопросы, отмечая крестиком только один подходящий ответ.

Пожалуйста, укажите, как часто в течение последних 4-х недель вы испытывали ограничения в приведенных ниже сферах повседневной жизни из-за появления отеков. (Даже если за этот период отеков у Вас не было)	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
1. Работа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Физическая активность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Свободное время	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Социальная активность	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Питание	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

С помощью указанных ниже вопросов мы бы хотели получить более подробную информацию о трудностях и проблемах, которые могут быть связаны с повторяющимися отеками (применительно к последним 4-м неделям)	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Очень часто
6. Вы трудно засыпаете?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Вы просыпаетесь по ночам?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Чувствуете ли Вы себя усталым в течение дня, потому что плохо спали ночью?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Трудно ли Вам сосредоточиться?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Чувствуете ли Вы себя подавленным?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Вынуждены ли Вы ограничивать себя в выборе напитков и еды?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Угнетают/мешают ли Вам случаи отеков?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Испытываете ли Вы страх ожидания внезапного появления отека?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Бойтесь ли Вы того, что отеки могут появляться чаще?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Стесняетесь ли Вы появляться в общественных местах из-за периодически появляющихся отеков?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



16. Ощущаете ли Вы смущение или робость в связи с периодически возникающими отеками?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Опасаетесь ли Вы того, что лечение повторяющихся отеков может в долгосрочной перспективе иметь для Вас негативные последствия?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Ключ (интерпретация):**

Структура опросника AE-QoL. AE-QoL состоит из 4 доменов и общего результата

Критерий	Пункты
Функционирование	1. Нарушение работоспособности
	2. Нарушение физической активности
	3. Нарушение досуговой активности
	4. Нарушение социальных связей
Усталость/настроение	6. Трудности при засыпании
	7. Ночные пробуждения
	8. Ощущение усталости в течение дня
	9. Трудности с концентрацией
	10. Ощущение уныния
Страхи/стыд	12. Ощущение угнетенности из-за приступов отеков
	13. Страх перед внезапным развитием отека
	14. Страх перед увеличением частоты отеков
	15. Стесняется посещать публичные места
	16. Смущается из-за внешних проявлений отека
	17. Страх неблагоприятных отдаленных последствий приема лекарств
Питание	5. Общие ограничения в еде и употреблении пищи
	11. Ограничения в выборе пищевых продуктов и напитков

Общий балл	Пункты с 1 по 17
------------	------------------

#### Оценка AE-QoL по отдельным доменам и общий результат

Предполагается, что AE-QoL оценивают по 4 критериям (опросник – инструмент для определения профиля), но его можно использовать и для определения суммарного общего балла (опросник – инструмент для определения общего уровня). За каждый вопрос, на который ответил пациент, можно получить от 0 до 4 баллов в зависимости от ответа. За 1-й вариант ответа начисляется 0 баллов, за 2-й вариант – 1 балл, за 3-й – 2 балла и т.д. Баллы по отдельным критериям AE-QoL, а также общий балл AE-QoL рассчитывают по следующей формуле:

$$\Sigma \text{ баллов пациента} / \text{макс } \Sigma \text{ баллов} \times 100$$

#### **Пояснения:**

Так как только вопросы, на которые были даны ответы, учитываются при подсчете (а вычисляемые общие баллы и баллы по отдельным доменам являются не исходными баллами, а линейными преобразованиями по шкале от 0 до 100), пропуски в ответах не влияют или влияют лишь незначительно на полученную оценку. Отдельный балл по определенному домену не должен рассчитываться в случае, если был пропущен более чем один вопрос в данном домене. Общий балл AE-QoL не следует рассчитывать, если отсутствуют ответы более чем на 25% вопросов (более 4 вопросов). Минимальный и максимальный балл по доменам и общий балл – 0 и 100 соответственно.

**Приложение Г2. AAS28 (Angioedema activity score 28/ Шкала активности АО 28)**

**[70,154,155]**

**Название на русском языке:** Шкала активности ангиоотеков АО 28

**Оригинальное название:** AAS28 (angioedema activity score 28)

**Источник** (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): авторские права: Moxie GmbH (www.moxie-gmbh.de). Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, Maurer M. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. Allergy 2013.

**Тип:** (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить):

**Назначение:** оценка активности ангиоотеков у взрослых пациентов, ретроспективная (за 4 недели).

**Содержание (шаблон):**

AAS состоит из шести вопросов. Ответ на первый вопрос не имеет баллов и не включается в подсчет значений AAS, его можно использовать для подсчета количества дней, связанных с ангиоотеком. Для оставшихся пяти вопросов значения между 0 и 3 рассчитываются для каждого поля, которое может быть заполнено пациентом.

**AAS28 (Angioedema activity score 28/ Шкала активности АО 28)**

Ф.И. О. пациента: \_\_\_\_\_

Дата заполнения (дд.мм.гггг): \_\_\_\_\_

Неделя \_\_\_\_\_:

Пожалуйста, 1 раз в день отмечайте в указанных ниже таблицах Ваши жалобы за последние 24 часа. Просим Вас давать полные ответы на все вопросы.

		День						
		1	2	3	4	5	6	7
Были ли у Вас отеки за последние 24 часа?	Нет							
	Да							
<p>↓</p> <p><b>Просим Вас заполнять указанные ниже поля только в том случае, если в течение последних 24 часов у Вас наблюдался хотя бы один отек!</b></p>								
В течении какого времени присутствовал отек/отеки (пожалуйста, отметьте все подходящие промежутки времени!)	0:00 – 8:00 ч							
	8:00 – 16:00 ч							
	16:00 – 24:00 ч							
Насколько сильными являются или являлись вызванные отеком/отеками симптомы (например, боль, жжение, зуд)?	Симптомов нет/не было							
	Легкие							
	Средние							
	Сильные							
Насколько отек/отеки	Без ограничений							
	Немного							
	Значительно							

ограничивали или ограничивали Вашу повседневную деятельность?	Полностью (заниматься повседневной деятельностью (было) невозможно)								
Как Вы считаете, данный отек/отеки негативно отражаются (отразились) на Вашем внешнем виде?	Нет								
	Немного								
	Умеренно								
	Сильно								
Как бы Вы оценили общую выраженность/тяжесть данного отека/отеков?	Несущественная								
	Слабая								
	Средняя								
	Сильная								

### Ключ (интерпретация):

Все поля, отмеченные пациентом, суммируются. Соответственно минимальное и максимальное значения AAS равны 0 и 15.

Пожалуйста, найдите значения для каждого поля в форме ниже. Эта форма должна использоваться только для подсчета значений AAS медицинским персоналом. Пациенты не должны ее видеть.



### **Приложение Г3. АЕСТ Angioedema control test/ тест контроль ангиоотеков [67,70,156]**

**Название на русском языке:** Тест контроль ангиоотеков

**Оригинальное название:** АЕСТ Angioedema control test

**Источник** (официальный сайт разработчиков, публикация с валидацией): Weller K. и др. Validation of the Angioedema Control Test (АЕСТ)—A Patient-Reported Outcome Instrument for Assessing Angioedema Control // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. 2020. Т. 8, № 6. С. 2050-2057.e4.

**Тип:** (подчеркнуть):

- шкала оценки

- индекс

- вопросник

- другое (уточнить): тест

**Назначение:**

Тест предназначен для самостоятельного заполнения пациентом, используется для оценки контроля над рецидивирующими ангиоотеками.

**Содержание (шаблон):**

Пациента нужно ознакомить с инструкцией к АЕСТ и попросить ответить на 4 вопроса.

**АЕСТ (Angioedema control test/ тест контроль ангиоотеков)**

Ф. И. О пациента: \_\_\_\_\_

Дата: (дд ммм гггг): \_\_\_\_\_

**Инструкции:** у Вас периодически возникают рецидивирующие ангиотеки. Ангиотеки – это временные отек кожи или слизистых оболочек, которые могут возникать в любой части тела, но чаще всего затрагивают губы, глаза, язык, кисти рук и стопы и могут длиться от нескольких часов до нескольких дней. У некоторых пациентов развивается отек брюшной полости, который не виден, но часто бывает болезненным. Некоторые формы отеков также могут сопровождаться сыпью, известной под названием «крапивница».

В следующих четырех вопросах оценивается Ваше текущее состояние. В каждом пункте выберите наиболее подходящий Вашей ситуации ответ из пяти предложенных вариантов. Пожалуйста, ответьте на все вопросы и дайте только один ответ на каждый вопрос.

1. Как часто в течение последних 3 месяцев у Вас был ангиоотек?

- |   |   |   |  |  |
|---|---|---|--|--|
| <input type="radio"/> очень часто<br>(0 баллов) | <input type="radio"/> часто<br>(1 балл) | <input type="radio"/> иногда<br>(2 балла) | <input type="radio"/> редко<br>(3 балла) | <input type="radio"/> не было<br>совсем<br>(4 балла) |
|---|---|---|--|--|

2. Насколько сильно ангиоотек сказывался на качестве Вашей жизни в течение последних 3 месяцев?

- |   |  |   |  |  |
|---|--|---|--|--|
| <input type="radio"/> очень<br>сильно<br>(0 баллов) | <input type="radio"/> сильно<br>(1 балл) | <input type="radio"/> умеренно<br>(2 балла) | <input type="radio"/> немного<br>(3 балла) | <input type="radio"/> совсем не<br>сказывался<br>(4 балла) |
|---|--|---|--|--|

3. Насколько сильно Вас беспокоила непредсказуемость ангиотека в течение последних 3

месяцев?

- |   |  |   |  |  |
|---|--|---|--|--|
| <input type="radio"/> очень<br>сильно<br>(0 баллов) | <input type="radio"/> сильно<br>(1 балл) | <input type="radio"/> умере<br>нно<br>(2 балла) | <input type="radio"/> немного<br>(3 балла) | <input type="radio"/> совсем не<br>беспокоила<br>(4 балла) |
|---|--|---|--|--|

4. Насколько хорошо лечение, которое Вы получали, сдерживало ангиоотек в течение последних 3 месяцев?

- |   |   |   |   |  |
|---|---|---|---|--|
| <input type="radio"/> совсем не<br>сдерживало<br>(0 баллов) | <input type="radio"/> немног<br>о<br>(1 балл) | <input type="radio"/> умеренно<br>(2 балла) | <input type="radio"/> хорошо<br>(3 балла) | <input type="radio"/> очень<br>хорошо<br>(4 балла) |
|---|---|---|---|--|

#### Ключ (интерпретация) и пояснение:

Необходимо посчитать общий уровень АЕСТ. Для этого значения от 0 до 4 присваиваются каждой опции ответа на каждый АЕСТ вопрос, и значения, соответствующие выбранным ответам суммируются. Минимальная и максимальная возможная сумма баллов составляют 0 и 16 баллов соответственно, причем, чем выше суммарный балл, тем лучше контроль над заболеванием. Оба варианта АЕСТ (на 4 недели и на 3 месяца оцениваются одинаково).  $АЕСТ \geq 10$  баллов – хороший контроль над ангиоотеками.  $АЕСТ < 10$  баллов – плохой контроль над ангиоотеками