

DOI: 10.33454/1728-1261-2023-2-27-34

УДК 616.8-009.863-056.7-039.5:616.511]-07-085

## Концепция диагностики и лечения наследственного ангиоотека (по материалам международных и национальных рекомендаций)

М. М. Васильева

КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск, Россия

## The concept of diagnostics and treatment of hereditary angioedema (based on international and national recommendations)

М. М. Vasilyeva

Postgraduate Institute for Public Health Workers of the Ministry of Health of the Khabarovsk Krai, Khabarovsk, Russia

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

М. М. Васильева – ORCID: 0009-0002-3697-5136; e-mail: mmv08@inbox.ru

### INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

M. M. Vasilyeva – ORCID: 0009-0002-3697-5136; e-mail: mmv08@inbox.ru

### Резюме

В статье дан анализ рекомендаций по диагностике и лечению наследственного ангиоотека, выпущенных в Соединенных Штатах Америки, Канаде, Евросоюзе и России. На основе этих рекомендаций выработана тактика ведения больных с наследственным ангиоотеком.

**Ключевые слова:** наследственный ангиоотек, C1-ингибитор, ангиоотек, маргинальная эритема

### Abstract

The article analyzes recommendations for the diagnosis and treatment of hereditary angioedema (HAE) issued in the United States of America, Canada, the European Union and Russia. Based on these recommendations, a tactic for managing patients with hereditary angioedema has been developed.

**Keywords:** hereditary angioedema, C1 inhibitor, angioedema, marginal erythema

Наследственный ангиоотек (НАО) описан более 100 лет назад W. Osler, тем не менее отмечается гиподиагностика данной патологии, что связано с низкой осведомленностью врачей различных специальностей о данном заболевании, особенностями лабораторной диагностики. По данным литературы, задержка в постановке диагноза НАО составляет в среднем 8,5 года от дебюта заболевания в связи с отсутствием специфических симптомов [1, 2, 3].

Во всем мире данная патология активно изучается, что привело к новому пониманию патогенетических особенностей НАО, изменению классификации болезни, выделению

в отдельную группу больных без дефицита C1-ингибитора и в связи с этим – к изменению подходов к критериям лабораторной диагностики и лечению данной категории пациентов. С появлением новых лекарственных препаратов меняются подходы к долгосрочной профилактике у больных НАО.

Наследственный ангиоотек относится к редким (орфанным) аутосомно-доминантным заболеваниям и является первичным иммунодефицитом без инфекционных проявлений. Однако, обращая внимание на семейный анамнез, необходимо учитывать, что в 20–25 % случаев возможна вновь возникшая мутация в

гене, что не исключает данный диагноз. Распространенность НАО составляет 1 из 50 тысяч человек, однако это может варьировать в разных регионах [1, 3].

В патогенезе заболевания лежит дефект системы комплемента: дефицит или/и снижение функциональной активности С1-ингибитора (С1-ИНГ), следствием чего после определенного каскада реакций возникает усиленное образование брадикинина, приводящее к увеличению сосудистой проницаемости обратимого характера [2].

Ангиоотек определяется как сосудистая реакция глубоких кожных/подкожных тканей или слизистых/подслизистых тканей, что приводит к локальному повышению проницаемости сосудов и отеку тканей. Отек, как правило, опосредован брадикинином и/или медиаторами тучных клеток, включая гистамин. Ангиоотек, опосредованный брадикинином, может быть как наследственным, так и приобретенным вследствие недостатка/дефекта ингибитора С1 (С1-ИНН) или других механизмов. В настоящее время существуют различные формы наследственного ангиоотека, распознаваемые и генетически идентифицируемые [1, 3].

#### **Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) [4]**

##### *НАО с дефицитом С1-ИНГ*

1. НАО I типа обусловлен снижением количества и функциональной активности С1-ИНГ в плазме (85 % всех случаев НАО).

2. НАО II типа обусловлен снижением функциональной активности С1-ИНГ, при этом уровень С1-ИНГ сохраняется в пределах нормы или повышен (15 % всех случаев НАО).

##### *НАО без дефицита С1-ИНГ (без патологии системы комплемента)*

1. НАО с мутацией в гене XII фактора свертывания крови (НАО-FXII).

2. НАО с мутацией в гене плазминогена (НАО-PLG).

3. НАО с мутацией в гене ангиопоэтина 1 (НАО-ANGPT1).

4. НАО с мутацией в гене кининогена 1 (НАО-KNG1).

5. НАО-MYOF: мутация в гене MYOF (миоферлин).

6. НАО-HS3OST6: мутация в гене HS3OST6 (гепарансульфат-глюкозамин 3-О-сульфотрансфераза 6).

7. 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].

Различные формы НАО с нормальным С1-ИНН (НАО-FXII, НАО-ANGPT1, НАО-PLG, НАО-UNK) имеют некоторые клинические особенности и, возможно, варианты лечения [1, 3].

#### **Клинические проявления НАО**

НАО имеет переменную клиническую картину с многочисленными проявлениями и симптомами. Ключевыми клиническими проявлениями данной патологии являются рецидивирующие отеки глубоких слоев кожи и слизистых оболочек различной локализации. Отеки могут возникать в любом возрасте после рождения. Сообщаемый возраст начала отеков колеблется от 4,4 до 18 лет со средним возрастом первого приступа в 10 лет. Раннее появление симптомов может определять более тяжелое последующее течение заболевания [2, 5].

Длительность таких отеков варьирует от 35 дней до 10 суток, отеки могут проходить самостоятельно. Характерной особенностью отеков является отсутствие эффекта от применения у пациента антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов и эпинефрина [2, 3]. В редких случаях возможно самостоятельное разрешение отека на фоне применения антигистаминных препаратов или глюкокортикостероидов, что задерживает постановку диагноза НАО. Наиболее частыми, встречающимися практически у 100 % пациентов с НАО, являются периферические отеки верхних и нижних конечностей, без сопутствующей крапивницы. Иногда пациенты испытывают чувство покалывания, жжения, болезненности в месте отека. Потенциально фатальными являются отеки, способные привести к асфиксии: отек гортани, отек языка, отек связочного аппарата и небной занавески. При дифференциальной диагностике отеков следует учитывать их особенности у больных с НАО: отсутствие изменения окраски кожи над отеком, повышение местной температуры над ним. Кожный зуд также неспецифичен для наследственных ангиоотеков [4].

Длительность интервалов между атаками тоже переменна и может изменяться у любого пациента. Обострению заболевания могут способствовать триггерные факторы, также отеки могут возникать и независимо от каких-либо воздействий [1, 2, 3].

Клинические проявления зависят в том числе от локализации ангиоотека. Со стороны ЖКТ: потенциально опасен отек языка, при отеке стенки кишечника возможно появление так называемых колик в животе, тошноты, рвоты, диареи, в иных случаях это может потребовать дифференциальной диагностики с клиническими проявлениями острого

живота. Особенно это актуально для детской популяции, так как у детей боли в животе являются частым симптомом. Соответственно, заподозрить НАО у пациента с моносимптомом в виде отека стенки кишечника крайне сложно. Возможна интенсивная боль в области пищевода [5].

Со стороны нервной системы: интенсивные головные боли, не чувствительные к действию анальгетиков, преходящие церебральные ишемические синдромы, периодические головокружения, преходящее нарушение зрения. Со стороны мочеполовой системы: сильные боли и затруднение при мочеиспускании, отек половых органов, мочевого пузыря, уретры; со стороны опорно-двигательного аппарата: отеки мышц, суставов, со стороны верхних и нижних дыхательных путей: отек гортани, отек связочного аппарата и небной занавески, отек плеврального пространства. Отек гортани, как правило, возникает в возрасте 11–45 лет, средний возраст составляет 26 лет. Самый ранний отек гортани был зарегистрирован у ребенка в возрасте 3 лет [5]. В ряде случаев описаны так называемые предвестники отеков: слабость, парестезия, депрессия, ощущение утолщения кожи, маргинальная эритема [4].

Маргинальная эритема представляет собой кожный синдром: высыпания розово-красного цвета, не возвышающиеся над кожей, в отличие от крапивницы, без зуда и шелушения

(рис. 1). Высыпания проходят бесследно в течение нескольких часов или 2 суток. В некоторых случаях сыпь может напоминать крапивницу или кожный синдром при вирусных и бактериальных инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, периодическом лихорадочном синдроме. У таких пациентов верификация диагноза НАО проходит дольше [5]. В определенных случаях маргинальная эритема может быть самостоятельным проявлением заболевания [1, 2, 3, 4].

#### Диагностика

НАО-1/2 следует заподозрить, когда пациент имеет в анамнезе рецидивирующие ангиоотеки, а также указывает на:

- 1) положительный семейный анамнез (хотя он может отсутствовать у 25 % пациентов);
- 2) появление симптомов в детстве/подростковом возрасте;
- 3) рецидивирующие и болезненные абдоминальные симптомы;
- 4) возникновение отека верхних дыхательных путей;
- 5) отсутствие реакции на антигистаминные препараты, глюкокортикоиды или адреналин;
- 6) наличие продромальных признаков или симптомов перед отеками и/или
- 7) отсутствие крапивницы.

Семейный анамнез является важным инструментом для выявления пациентов с НАО [1, 3].

Лабораторные исследования необходимы

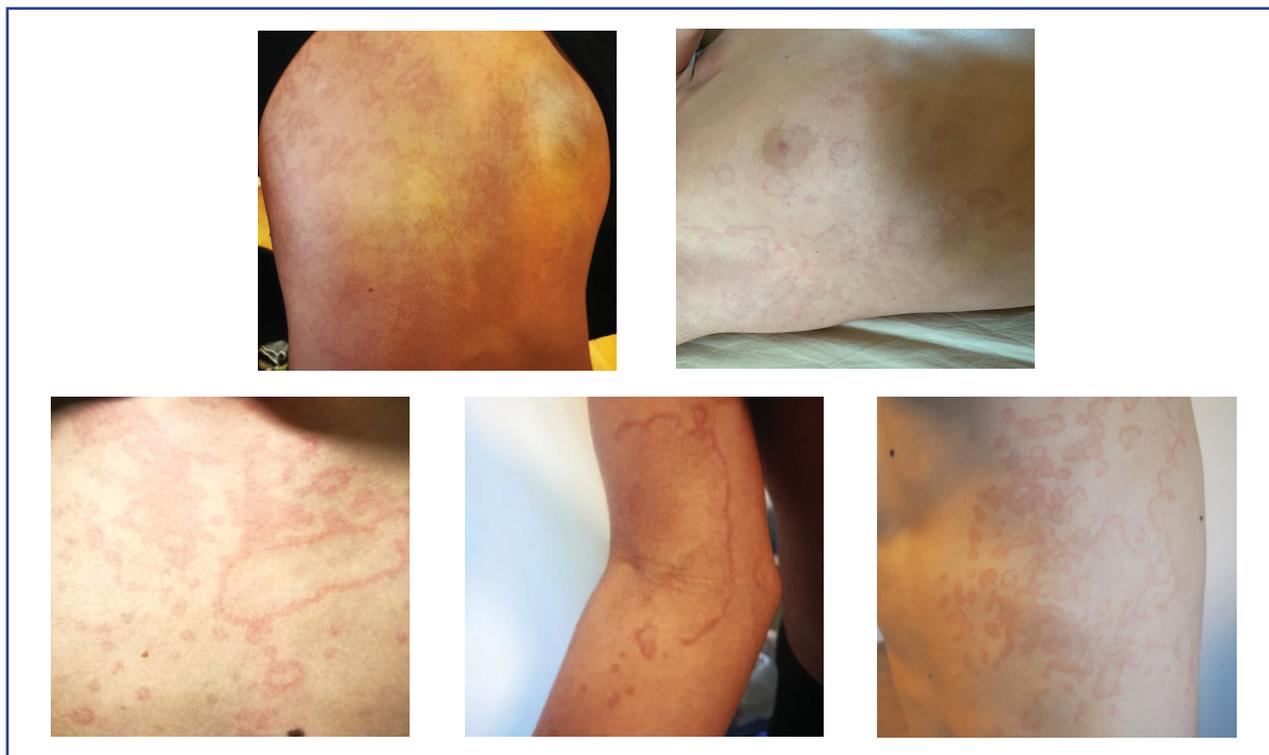


Рис. 1. Маргинальная эритема (фото из архива автора.  
Согласие пациентов и родителей на демонстрацию изображений получено)

для подтверждения или исключения диагноза НАО. Скрининговым тестом, имеющим чувствительность от 81 до 96 %, является определение уровня С4 < 50 % от нормы (ранее было < 30 % от нормы), однако в редких случаях С4 может быть нормальным между атаками [2].

У пациентов с НАО I и II типов отмечается снижение С4-компонента комплемента, однако данный показатель не может быть использован для постановки диагноза, так как он бывает сниженным при многих других заболеваниях [4].

Исследование уровня антигена С1-ингибитора и уровня функциональной активности С1-ингибитора необходимо для окончательного подтверждения или исключения диагноза НАО. Снижение уровня и функциональной активности С1-ингибитора характерно для НАО 1-го типа < 50 % от нормы (ранее было < 30 % от нормы), тогда как снижение только функциональной активности С1-ингибитора < 50 % от нормы (ранее было < 30 % от нормы) – для НАО 2-го типа. Следует отметить, что доступность и качество диагностических тест-систем для определения уровня и функциональной активности С1-ингибитора и С4 различаются во всем мире, что заставляет врачей в некоторых странах адаптировать свой собственный диагностический подход, например, чувствительность теста С4 может быть повышена путем взятия крови во время возникающего приступа (но без улучшения специфичности теста) [1, 2, 3, 4].

В случае получения однократных положительных результатов лабораторных исследований, указывающих на НАО-1/2, они должны быть подтверждены, т.е. тестирование должно быть произведено повторно. То же самое можно отнести и к сомнительным результатам или результатам, противоречащим клинической картине [2]. Рекомендация повторить тестирование на функцию С1-ИНН, белок С1-ИНН и С4 относится только к первоначальному диагнозу НАО. Нет никаких показаний для повторного тестирования после установления диагноза или на фоне получаемого лечения [2, 3].

Уровни С3 и СН50, как правило, будут нормальными у больных с НАО и тестированию не помогают [4].

У детей исследование уровня С4-компонента комплемента, уровня и функциональной активности С1-ингибитора рекомендуется проводить в возрасте старше 1 года [3, 5].

У здоровых женщин уровни С1-ИНН в плазме крови снижаются во время беременности и возвращаются к норме после родов. Следовательно, измерение уровня и функциональ-

ной активности С1-ИНН, С4 с целью диагностики НАЕ-1/2 во время беременности следует интерпретировать с осторожностью. Рекомендуется повторить измерение после родов, чтобы подтвердить диагноз НАЕ [1, 3].

Симптомы приобретенного ангиоотека аналогичны симптомам НАО-1/2, а основной диагностический лабораторный профиль (функция С1-ИНН, белок С1-ИНН и С4) аналогичен НАО-1. Различия включают в себя: начало в более позднем возрасте, наличие какого-либо основного заболевания, такого как лимфома или доброкачественная моноклональная гаммапатия (MGUS), в том числе могут иметь место случайные конституциональные симптомы и часто верифицируется наличие сниженного уровня С1q.

Измерения уровня С1q должны проводиться для исследования пациентов на приобретенный ангиоотек, особенно у тех, у кого недавно развился ангиоотек после 40 лет, и наличия негативной семейной истории по НАО. С1q почти всегда нормальный при НАО и снижается у 75 % пациентов с ПАО. С1q может быть нормальным при ПАО, особенно у пациентов, принимающих анаболические андрогены. Многие пациенты с ПАО имеют аутоантитела, которые инактивируют С1-ИНН [1, 2, 3].

Всем взрослым пациентам с дефицитом С1-ИНН и рецидивирующими ангиоотеками без крапивницы, но без семейного анамнеза или выявленной мутации в гене SERPING1, рекомендуется исследование уровней С1q фракции компонента комплемента (С1q) в крови и определение наличия антител к С1q в крови для исключения приобретенного ангиоотека [2, 4].

Секвенирование гена SERPING1 может помочь в диагностическом исследовании некоторых пациентов с НАО-1/2 (включая пренатальную диагностику), однако биохимическое тестирование С1-ИНН эффективнее и дешевле, чем генетическое тестирование [2].

Но есть исключение: НАО с нормальным уровнем и функциональной активностью ингибитора С1 в настоящее время может быть диагностирован только с помощью генетического тестирования, которое становится всё более доступным. У пациентов с нормальным уровнем и функцией С1-ИНН, подозреваемых в наличии НАО, следует провести генетическое тестирование на НАО с мутацией в гене F12 (фактор свертывания XII), НАО с мутацией в гене ANGPT1 (ангиопоэтин-1), НАО с мутацией в гене PLG (плазминоген), НАО с мутацией в гене KNG1 (кининоген-1), НАО с мутацией в гене MYOF (миоферлин), НАО с мутацией в гене HS3OST6 (гепарансульфат-глюкозамин 3-О-сульфотрансфераза б) [3].

**Дифференциальный диагноз**

1. Приобретенная форма ангиоотека (ПАО) относится к фенокопии НАО, имеет сходную картину с НАО, но не наследуется, а приобретается в процессе жизни. Патология в системе комплемента обусловлена выработкой антител к С1-ИНГ или повышенным его потреблением. При лабораторных исследованиях отмечается снижение количества или функциональной активности С1-ингибитора, как правило, менее выраженное, чем при НАО.

2. Ангиоотеки, основным медиатором которых является гистамин.

3. Ангиоотеки, вызванные ингибитора-

ми АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

4. Лекарственноиндуцируемые ангиоотеки.

5. Ангиоотеки, связанные с пищевой непереносимостью.

6. Гипотиреоз.

7. Уртикарный васкулит.

8. Постоянный отек кожи лица и шеи.

9. Синдром Мелькерссона–Розенталя.

10. Анасарка и др. [4, 5].

**Лечение**

В случае подтверждения диагноза НАО необходимо определиться с лечебной тактикой у каждого конкретного пациента.

Таблица 1

**Сравнительная характеристика препаратов, назначаемых пациентам с НАО I и II типов для купирования отеков в Российской Федерации, странах Европейского союза, Соединенных Штатах Америки и Канаде [1, 2, 4, 7]**

Лекарственные препараты	Федеральные клинические рекомендации НАО (2020)	Международный/ канадский гайдлайнс НАО (2019)	Рекомендации Медицинского консультативного совета АНАО США (2020)	Рекомендации Всемирной организации по аллергии/ Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов WAO/EAACI (2021)
Ингибитор С1, полученный из плазмы (pdC1-ИНГ в/в)	20 МЕ/кг в/в дети и взрослые	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Рекомбинантный ингибитор С1 человека (rhC1-ИНГ в/в)	Не зарегистрирован в РФ	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Икатибант	30 мг п/к – взрослые С 2 лет, в зависимости от массы 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	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Экалантид	Не зарегистрирован в РФ	Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется
Свежезамороженная плазма	400 мл в/в взрослые, 10 мл/кг массы тела в/в дети	Рекомендуется только при отсутствии рекомендованной терапии в случае приступов, угрожающих жизни	Рекомендуется только при отсутствии рекомендованной терапии в случае приступов, угрожающих жизни	Рекомендуется только при отсутствии рекомендованной терапии в случае приступов, угрожающих жизни

**Примечание:**

АНАО – Ассоциация по изучению наследственного ангиоотека США;  
 WAO – Всемирная организация по аллергии;  
 EAACI – Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии;  
 rhC1-ИНГ – рекомбинантный ингибитор С1 человека;  
 pdC1-ИНГ – ингибитор С1, полученный из плазмы внутривенно.

Терапия НАО состоит из трех основных компонентов:

- 1) купирования отеков;
- 2) краткосрочной профилактики (перед оперативными вмешательствами и стоматологическими манипуляциями);
- 3) долгосрочной профилактики при тяжелом течении или частых приступах заболевания (профилактика рецидивов) [4].

Согласно Консенсусу в отношении целей лечения наследственного ангиоотека сделаны следующие выводы («Глобальная дельфийская инициатива»):

1. При оценке контроля над заболеванием и нормализации жизни пациентов следует учитывать бремя болезни и бремя лечения.
2. Конечная цель лечения НАО – достичь отсутствия приступов ангиоотека.
3. Доступность улучшенной терапии и управление заболеванием за последнее десятилетие делают полный контроль над НАО реальной возможностью для большинства пациентов [6].

Основной подход к фармакологической помощи при наследственном ангиоотеке включает в себя 4 принципа: эффективные решения при неотложной помощи «по требованию», раннее лечение для предотвращения развития приступа, лечение отеков независимо от места локализации и включение долгосрочной профилактики на основе консенсуса врача и пациента [2]. В настоящее время разработаны и обновляются различные рекомендации и руководства по диагностике и лечению НАО. Цели настоящих рекомендаций и руководств заключаются в том, чтобы помочь врачам и пациентам, предоставляя рекомендации по общим и важным клиническим вопросам в лечении НАО (табл. 1).

Пациентов с НАО I и II типов рекомендуется обеспечить препаратами для купирования отеков на дому и обучить технике самостоятельного введения для раннего купирования отека и предотвращения фатального исхода (табл. 2).

Таблица 2

**Сравнительная характеристика препаратов, назначаемых пациентам с НАО I и II типов для краткосрочной профилактики в Российской Федерации, странах Европейского союза, Соединенных Штатах Америки и Канаде [1, 2, 4, 7]**

Лекарственные препараты	Федеральные клинические рекомендации НАО (2020)	Международный/ канадский гайдлайнс НАО (2019)	Рекомендации Медицинского консультативного совета АНАО США (2020)	Рекомендации Всемирной организации по аллергии/ Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов WAO/EAACI (2021)
Ингибитор C1, полученный из плазмы (pdC1-ИНГ в/в)	1000 МЕ в/в взрослые, 15–30 МЕ/кг массы тела в/в дети	Рекомендуется в качестве первой линии	Рекомендуется в качестве первой линии	Рекомендуется в качестве первой линии
Рекомбинантный ингибитор C1 человека (rhC1-ИНГ в/в)	Не зарегистрирован в РФ	Конкретная рекомендация не указана	Рекомендуется	Рекомендуется
Андрогены/ транексамовая кислота	Рекомендуется как препарат второй линии	Рекомендуется как препарат второй линии	Рекомендуется как препарат второй линии	Рекомендуется как препарат второй линии
Свежемороженая плазма (только при отсутствии ингибитора C1-эстеразы человека)	400 мл в/в – взрослые, 10 мл/кг массы тела дети			
Следует рассмотреть вопрос о применении краткосрочной профилактики до/ во время/после действия специфических для пациента триггеров и при любых медицинских/ хирургических/ стоматологических процедурах		Рекомендуется	Рекомендуется	Рекомендуется

**Сравнительная характеристика препаратов, назначаемых пациентам с НАО I и II типов для долгосрочной профилактики в Российской Федерации, странах Европейского союза, Соединенных Штатах Америки и Канаде [1, 2, 4, 7]**

Лекарственные препараты	Федеральные клинические рекомендации НАО (2020)	Международный/ канадский гайдлайнс НАО (2019)	Рекомендации Медицинского консультативного совета АНАО США (2020)	Рекомендации Всемирной организации по аллергии/ Европейской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов WAO/EAACI (2021)
Ланаделумаб	Зарегистрирован в РФ в 2021 г.	Рекомендуется как препарат первой линии	Рекомендуется как препарат первой линии	Рекомендуется как препарат первой линии
Ингибитор С1, полученный из плазмы (pdC1-ИНГ в/в)	500–3000 МЕ в/в 2 раза в неделю – взрослые, 20 МЕ/кг массы тела 2 раза в неделю – дети	Рекомендуется как препарат первой линии	Рекомендуется как препарат первой линии	Рекомендуется как препарат первой линии
Рекомбинантный ингибитор С1 человека (rhC1-ИНГ в/в)	Не зарегистрирован в РФ	Рекомендуется как препарат первой линии	Рекомендуется как препарат первой линии	Рекомендуется как препарат первой линии
Беротралстат	Не зарегистрирован в РФ	Конкретная рекомендация не указана	Рекомендуется как препарат первой линии	Рекомендуется как препарат первой линии
Андрогены и антифибринолитики	Даназол – 100 мг через 1 день – 600 мг/сутки взрослые; только детям, достигшим V стадии полового созревания по Таннеру, 2,5 мг/кг массы тела (максимальная однократная доза 200 мг) Прогестогены – только для женщин детородного возраста. Согласно инструкции к конкретному препарату. У детей – не применяется	Рекомендуется как препарат второй линии	Рекомендуется как препарат второй линии	Рекомендуется как препарат второй линии

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 отеков. В случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы человека рекомендуется начать прием даназола или увеличить дозу даназола в 2 раза от исходной (если пациент получает базисную терапию препаратом даназолом) за 5–7 дней до планируемой манипуляции. Через 3–4 дня

после оперативного вмешательства / инвазивного исследования рекомендуется отменить даназол или вернуться к исходной дозе базисной терапии. В случае отсутствия ингибитора С1-эстеразы и даназола рекомендуется вводить свежзамороженную плазму. Андрогены и антифибринолитики следует рассматривать в качестве препаратов второй линии профилактики (табл. 3).

За последние годы подходы к долгосрочной профилактике у пациентов с НАО изменились за счет появления новых методов лечения, имеющих большую эффективность, безопасность и легкость в применении для само-

стоятельного использования. Принятие решения о долгосрочной профилактике основывается на ее целесообразности для каждого конкретного пациента. При этом должны учитываться частота атак, тяжесть отеков, сопутствующие заболевания, доступ к неотложной помощи, качество жизни пациента [1, 2, 6].

Поскольку существуют значительные различия в способах введения, профилях побочных эффектов и эффективности между этими препаратами, предпочтения пациента и опыт необходимо учитывать при выборе наиболее подходящей терапии.

К новым лекарственным препаратам, зарегистрированным в Российской Федерации (04.2021) для долгосрочной профилактики у

пациентов с НАО старше 12 лет, относится ланаделумаб (такзайро) – человеческое моноклональное антитело, ингибитор калликреина плазмы. В ходе проведенных клинических исследований в течение 2,5 года были показаны эффективность и безопасность данного препарата для долгосрочной профилактики [2, 8].

Самостоятельное введение имеет решающее значение для эффективной терапии по требованию, поскольку было показано, что раннее лечение в ходе приступа более эффективно и может предотвратить осложнения.

Домашняя терапия уменьшает тяжесть и продолжительность приступов НАО, снижает заболеваемость и инвалидизацию и может значительно улучшить качество жизни [6].

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *The international WAO / EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update* / M. Maurer [et al.] // *Allergy*. 2018 Vol. 73, iss. 8. P. 1575–1596. DOI 10.1111/all.13384.

2. *International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency* / H. Farkas [et al.] // *Allergy*. 2017 Vol. 72, iss. 2. P. 300–313. DOI 10.1111/all.13001.

3. *Наследственный ангиоотёк : клин. рекомендации : одобрено Науч.-практ. советом М-ва здравоохранения РФ ; утв. М-вом здравоохранения РФ / Разработчики Союз педиатров России, Рос. ассоц. аллергологов и клин. иммунологов, Нац. ассоц. экспертов в обл. первич. иммунодефицитов, Ассоц. мед. генетиков. – М., 2020. – 63 с.*

*Hereditary angioedema: clinical recommendations : approved by Scientific-practical Council of the Ministry of Health of the Russian Federation; approved by the Ministry of Health of the Russian Federation / Developed by the Union of Pediatricians of Russia, Russian Association of allergologists and clinical immunologists, National association of experts in the primary immunodeficiency, Association of medical geneticists. – Moscow, 2020.*

4. *The international WAO / EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2021 revision and update* / M. Maurer [et al.] // *Allergy*. 2022 Vol. 77, iss. 7. P. 1961–1990. DOI 10.1111/all.15214.

5. *Consensus on treatment goals in hereditary angioedema: a global Delphi initiative* / M. Maurer [et al.] // *J. of allergy and clinical immunology*. 2021 Vol. 148, iss. 6. P. 1526–1532. DOI 10.1016/j.jaci.2021.05.016.

6. Васильева М. М., Щелканова Т. Э., Тарасевич В. Ю. *Вариант тяжёлого неконтролируемого течения наследственного ангиоотёка у ребёнка с проявлениями маргинальной эритемы* // *Соврем. проблемы науки и образования : [сетевое изд.]*. 2021. № 6. Ст. 203. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31240> (дата обращения: 19.04.2023). DOI 10.17513/spno.31240.

Vasilyeva M. M., Shchelkanova T. E., Tarasevich V. Yu. *A variant of severe uncontrolled course of hereditary angioedema in a child with manifestations of marginal erythema*. *Sovremenniy Problemy Nauki i Obrazovaniya: [network ed.]*. 2021. No. 6. Art. 203. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31240> (accessed 04/19/2023). DOI 10.17513/spno.31240.

7. *The International / Canadian hereditary angioedema guideline* / S. Betschel [et al.] // *Allergy, asthma and clinical immunology*. 2019 Vol. 15 Art. 77 (29 p.). URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6878678/> (available at: 2023.04.20). DOI 10.1186/s13223-019-0376-8.

8. *US HAEA Medical Advisory Board 2020 guidelines for the management of hereditary angioedema* / P. J. Busse [et al.] // *The J. of allergy and clinical immunology: in practice*. 2021 Vol. 9, iss. 1. P. 132–150.e3. DOI 10.1016/j.jaip.2020.08.046.