

Senti G, von Moos S, Tay F, Graf N, Johansen P, Kündig TM

Determinants of efficacy and safety in epicutaneous allergen immunotherapy: summary of three clinical trials**[Показатели эффективности и безопасности накожной аллерген-специфической иммунотерапии: резюме трех клинических испытаний]***Allergy. 2015 Feb 20. doi: 10.1111/all.12600.*

В статье представлены результаты проведенного третьего испытания накожной аллерген-специфической иммунотерапии (НАСИТ) и обсуждение их в контексте проведенных ранее исследований.

Данное моноцентровое плацебоконтролируемое двойное слепое I/IIa исследование включило 98 пациентов с риноконъюнктивальным синдромом. До сезона пыления в 2009 г. пациенты получали 6 патчей (экстракт аллергена: $n=48$; плацебо: $n=50$) с недельными интервалами, применяемых накожно методом TAPE-STRIPPED. Использование НАСИТ в среднем привело к улучшению показателей симптомов на 48% в 2009 г. и на 40% в 2010 г. по сравнению с 10 и 15%

ным улучшением после использования плацебо ($p=0,003$). После применения НАСИТ конъюнктивальная реактивность аллергенов, в отличие от плацебо, значительно снизилась, и аллерген-специфические IgG4-ответы были резко увеличены ($p<0,001$).

Три испытания НАСИТ показали, что данный метод может снизить выраженность симптомов аллергии на пыльцу. В целом эффективность лечения определяется дозой аллергена. Местные побочные эффекты определяются длительностью использования патчей, в то время как риск системных аллергических побочных эффектов связан со степенью разрушения рогового слоя.

O.P.

Сложности дифференциальной диагностики наследственного ангионевротического отека

Е.А. Грищенко

*Научно-клинический консультативный центр аллергологии и иммунологии, г. Москва***Difficulties of differential diagnosis hereditary angioedema**

E.A. Grishchenko

Angioedema is defined as localized swelling of the subcutaneous tissue and submucosal tissue associated with a temporary increase in vascular permeability due to release of vasoactive substances. Angioedema may be mediated by bradykinin or mast cell mediators, including histamine. Hereditary angioedema refers to bradykinin-mediated angioedema. This article discusses the main diagnostic criteria of hereditary angioedema and other forms of angioedema in accordance with the new consensus to suspect the diagnosis, differential diagnosis and adequate therapy.

жество трудностей в диагностике этого заболевания. Говоря о наследственном ангионевротическом отеке (НАО), этот факт подтверждается тем, что, по некоторым данным, от момента первых клинических проявлений до постановки правильного диагноза в среднем проходит 8 лет, что связано с низкой осведомленностью врачей о данном заболевании [1]. Недавнее исследование подчеркнуло важность своевременной диагностики и лечения НАО, поскольку смертность среди пациентов, у которых НАО не диагностирован, составила 29% (в основном от обструкции верхних дыхательных путей) по сравнению с 3% среди пациентов с установленным диагнозом [2].

В данной статье рассматриваются основные диагностические критерии НАО и других форм ангионевротических отеков в соответствии с

Несмотря на современные возможности лечения ангионевротических отеков, сохраняется мно-

новым консенсусом, позволяющие врачам вовремя заподозрить заболевание, а, значит, успешно контролировать его течение.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Ангioneвротический отек определяется как локализованный отек подкожной клетчатки и подслизистой ткани, связанный с временным увеличением сосудистой проницаемости вследствие выделения вазоактивных веществ. Ангioneвротический отек должен быть выставлен как самостоятельный диагноз в том случае, когда возникает изолированно (без уртикарных элементов сыпи) [3].

КЛАССИФИКАЦИЯ

Ангioneвротический отек может быть опосредован брадикинином либо медиаторами тучных клеток, в том числе гистамином. Определить значение того или иного медиатора в патогенезе ангионевротического отека можно несколькими методами, в том числе исходя из эффективности антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов. Брадикинин-опосредованные ангионевротические отеки не отвечают на терапию вышеуказанными препаратами. Поэтому успех в лечении ангионевротического отека зависит от правильно определенной формы заболевания.

Брадикинин-опосредованный ангионевротический отек может быть наследственным или приобретенным. Выделены три формы НАО: НАО I типа (вследствие дефицита С1-ингибитора количественно и функционально); НАО II типа (вследствие снижения функции С1-ингибитора при нормальной или повышенной его концентрации); НАО с нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора (ранее НАО III типа). Приобретенный ангионевротический отек, связанный с дефицитом С1-ингибитора, возникает в случае повышения потребления С1-ингибитора либо за счет образования антител к С1-ингибитору. Существуют приобретенные брадикинин-опосредованные ангионевротические отеки, не связанные с дефицитом С1-ингибитора (например, ангионевротический отек, ассоциированный с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [4, 5].

Также в настоящее время среди приобретенных ангионевротических отеков эксперты предлагают

выделять следующие формы: идиопатический негистаминергический и идиопатический гистаминергический [3].

НАО I И II ТИПА

НАО I и II типа является редким аутосомно-доминантным заболеванием, распространенность которого, по разным данным, колеблется от 1:10000 до 1:100000 и в среднем составляет 1:50000. Минимальная распространенность составляет от 1,09:100000 до 1,51:100000 [3–5].

Известно достаточное количество (более 200) различных мутаций в гене С1-ингибитора (SERPING 1), которые связаны с клиническими проявлениями НАО. Ген SERPING 1 картирован на хромосоме 11q12. Около 85% мутаций приводят к развитию НАО I типа, 15% – II типа. Исследования демонстрируют высокую частоту мутаций *de novo* (примерно в 20–25% случаев) и экзогенных делеций в гене С1-ингибитора среди пациентов с НАО без семейного анамнеза [2, 4].

Возрастных различий в распространенности НАО I и II типов не установлено. Данные недавних исследований в Японии (n=132), Китае (n=133), Бразилии (n=210) свидетельствуют о более низкой распространенности НАО в этих странах по сравнению со странами Европы и Северной Америки, что, возможно, связано с гиподиагностикой либо с более низкой распространенностью НАО среди азиатской популяции [4].

В 75% случаев у пациентов с НАО выявляется семейный анамнез ангионевротических отеков [4].

Средний возраст дебюта заболевания составляет 8–12 лет. В 50% случаев первые атаки возникают в возрасте 5–11 лет. В литературе описан НАО у трехлетнего пациента. Ранние клинические проявления свидетельствуют о более тяжелом последующем течении заболевания. Как правило, в пубертатном периоде отмечается ухудшение симптомов [4, 5].

Продромальные проявления, такие как усталость, раздражительность, слабость, тошнота, маргинальная эритема, предшествуют развитию отеков в 50% случаев НАО и развиваются за несколько часов либо суток до обострения. Маргинальная эритема чаще встречается в педиатрической популяции (в 42–58% случаев) и часто ошибочно принимается за крапивницу [4, 5].

Классически отек развивается медленно (в течение 36 часов) и полностью купируется спонтанно в течение 3–4, а по некоторым данным, 5 суток [2–4].

Клинические проявления значительно варьируют от бессимптомного течения до угрожающих жизни приступов [3].

Локализация отеков самая разнообразная и может затрагивать лицо, конечности, ротоглотку, гортань, мочеполовые пути, кишечник и т.д. Отек кожных покровов является наиболее ранним и самым распространенным симптомом заболевания. Отеки при НАО «бледные» (кожные покровы в месте отека не гиперемированы), не сопровождаются зудом [4, 5].

Примерно у 50% пациентов, по меньшей мере однократно, развивается отек верхних дыхательных путей с возможным риском асфиксии [4]. У некоторых пациентов средний интервал между началом симптомов и развитием отека гортани составляет 8,3 часа [2]. Отек верхних дыхательных путей редко является начальным проявлением заболевания. У детей асфиксия может наступить быстрее вследствие меньшего диаметра дыхательных путей [5].

Почти у всех пациентов с НАО (93%) присутствуют рецидивирующие боли в животе, связанные с временной кишечной непроходимостью из-за отека слизистой оболочки. Оценка распространенности брюшных атак в педиатрической популяции затруднительна, поскольку боль в животе является распространенным симптомом у детей. У женщин брюшные атаки возникают несколько чаще. Брюшные симптомы могут быть единственным проявлением заболевания на протяжении нескольких лет, прежде чем возникнут отеки подкожной клетчатки. В результате пациенты подвергаются неоправданному хирургическому и медикаментозному лечению под маской самых разнообразных неправильных диагнозов, в том числе острый живот, аппендицит, желчная колика, гепатит, энтерит, панкреатит, холецистит, холедохолитиаз, почечнокаменная болезнь, пиелонефрит, разрыв кисты яичника, непроходимость кишечника, язва двенадцатиперстной кишки, язвенный колит и т.д. Гастроэнтерологам следует заподозрить диагноз у всех пациентов с эпизодически повторяющейся необъяснимой спастической болью в животе, сопровождающейся тошно-

той, рвотой или вздутием. Между обострениями пациенты с НАО, в отличие от пациентов с функциональными расстройствами кишечника, никаких клинических проявлений не отмечают [1, 3, 5].

Симптомы НАО могут провоцироваться различными факторами. Травмы случайные либо связанные со стоматологическими, хирургическими и другими медицинскими манипуляциями обычно приводят к развитию отеков. Отеки, связанные с оперативным вмешательством, как правило, развиваются спустя 4–30 часов. Поскольку обычно отеки возникают вблизи места травмы, стоматологические манипуляции представляют особенно высокий риск из-за возможного развития отека гортани. Применение эстрогенсодержащих контрацептивов, препаратов заместительной гормональной терапии, ингибиторов АПФ может спровоцировать приступ НАО. Также в качестве триггеров могут выступать стресс, физическое перенапряжение, заболевания с повышением температуры тела, употребление алкоголя, менструальный цикл, возможно – инфекция, связанная с *Helicobacter pylori*. Пациенты должны быть осведомлены о потенциально опасных триггерах, чтобы уменьшить частоту обострения заболевания [4, 5].

Провоцирующие факторы НАО незначительно различаются среди детей и взрослых. Инфекции и травмы как триггеры НАО менее характерны для детей. Лекарственные препараты, побочным эффектом которых может быть ангионевротический отек, включая ингибиторы АПФ, детьми используются реже. Однако поскольку раннее начало приема гормональных контрацептивов наблюдается все чаще, этот фактор может приводить к обострению заболевания в подростковом возрасте [5].

В связи с нехваткой информации об особенностях течения НАО в педиатрической популяции, недавно в США был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов в возрасте от 1 до 18 лет с подтвержденным диагнозом НАО с 2001 по 2011 годы. Всего было выявлено 25 пациентов, из них 13 женского, 12 мужского пола. Средний возраст на момент постановки диагноза составил 7 лет. У большинства пациентов (84%) отмечался положительный семейный анамнез заболевания. Наиболее распространенными начальными симптомами были отеки верхних конечностей, затем боли в животе, отеки лица

и/или нижних конечностей, отеки мошонки. У трех пациентов клинические симптомы отсутствовали при наличии семейного анамнеза НАО и снижении лабораторных показателей (С4-компонент комплемента, концентрация и функция С1-ингибитора) [6].

Итак, НАО I и II типов следует заподозрить в случае наличия следующих признаков: рецидивирующий ангионевротический отек изолированно без крапивницы; положительный семейный анамнез отеков; появление симптомов с детства/юности; повторяющиеся боли в животе; возникновение отеков верхних дыхательных путей; наличие продромальных симптомов до развития отеков; отсутствие положительной динамики на фоне антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов и адреналина [5].

Для постановки диагноза НАО I и II типов необходимо лабораторное подтверждение. В качестве скрининга используется определение уровня С4-компонента комплемента, поскольку его концентрация снижена даже между обострениями и только в исключительных случаях остается в пределах нормы. Снижение уровня С1-ингибитора (количественного или функционального) в плазме ниже 50% от нормальных значений подтверждает диагноз [3, 4].

Итак, диагноз наследственного ангионевротического отека с дефицитом С1-ингибитора (НАО I или II типа) должен быть основан на двух сниженных уровнях С4-компонента комплемента и концентрации и/или функции С1-ингибитора, зарегистрированных с интервалом в 1–3 месяца. При НАО I типа отмечается снижение и концентрации, и функции С1-ингибитора, при НАО II типа снижена лишь функция С1-ингибитора при нормальной или повышенной его концентрации. Определение низкого уровня С4-компонента комплемента одновременно со снижением функции С1-ингибитора для диагностики наследственного ангионевротического отека с дефицитом С1-ингибитора имеет специфичность 98–100% [3, 4].

Возможность выявления ложноотрицательных результатов возрастает у пациентов, принимающих анаболические андрогены [5]. Также для получения достоверных результатов функции С1-ингибитора необходимо соблюдать особые условия хранения образцов крови, чтобы избежать потери активности С1-ингибитора в пробирке [3].

Концентрация компонентов комплемента в пуповинной крови доношенных новорожденных ниже, чем в материнской. Концентрация и функция С1-ингибитора составляют соответственно 70 и 62% от таковых значений у взрослого человека. Таким образом, лабораторная диагностика НАО I и II типов в возрасте до 1 года не всегда достоверна и должна быть повторно проведена в более зрелом возрасте [5].

Особенностью лабораторной диагностики НАО во время беременности является то, что уровень С1-ингибитора в плазме уменьшается и возвращается в нормальное состояние после родов. Таким образом, необходимо повторное определение уровня С1-ингибитора после родов, чтобы подтвердить диагноз НАО [5].

Проведение генетического тестирования необходимо на первом году жизни, когда уровень С1-ингибитора может быть ложно низким, в случае дифференциальной диагностики с приобретенным ангионевротическим отеком с дефицитом С1-ингибитора. Однако неоднородность мутаций, ответственных за НАО, делает генетическую диагностику относительно непростой задачей [3].

Пренатальная диагностика НАО I и II типов не получила широкого распространения в клинической практике по следующим причинам: в ряде случаев мутация гена С1-ингибитора может быть не обнаружена; идентичные мутации могут быть ассоциированы с совершенно различными фенотипами; предсказать тяжесть заболевания по выявленной мутации невозможно [5].

Визуализирующие исследования для подтверждения отека кишечника при НАО включают рентгенографию, ультразвуковое исследование, компьютерную томографию и магнитно-резонансную томографию органов брюшной полости [1].

Поскольку НАО I и II типов является генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования, все члены семьи пациентов с НАО, включая бабушек, дедушек, родителей, братьев, сестер, детей и внуков, должны быть обследованы путем определения концентрации С4-компонента комплемента, концентрации и функции С1-ингибитора. При выявлении нормальных показателей у членов семьи с необъяснимой болью в животе или ангионевротическими отеками исследования необходимо повторить во время обострения заболевания [5].

Дифференциальный диагноз НАО I и II типов проводится с НАО с нормальной концентрацией и функцией C1-ингибитора; приобретенным ангионевротическим отеком, связанным с дефицитом C1-ингибитора; ангионевротическим отеком, связанным с ингибитором АПФ; аллергическим ангионевротическим отеком; ангионевротическим отеком при хронической спонтанной крапивнице; идиопатическим ангионевротическим отеком [5].

Сравнительные характеристики различных форм ангионевротических отеков представлены в таблицах 1 и 2 [3, 4].

НАО С НОРМАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ И ФУНКЦИЕЙ C1-ИНГИБИТОРА (FХII-НАО, U-НАО)

В 1985 году была зарегистрирована семья, в которой пять женщин отмечали периодические ангионевротические отеки кожных покровов, сочетающиеся с рецидивирующими эпизодами болей в животе и симптомами обструкции верхних дыхательных путей. При обследовании у всех этих пациенток снижения функции C1-ингибитора выявлено не было. В 2000 году были зарегистрированы девять других семей с подобными клиниче-

Таблица 1. Сравнительная характеристика различных форм ангионевротических отеков [3]

Характеристики	АО врожденный			АО приобретенный			
	НАО I и II типов	FХII-НАО	U-НАО	C1-ингибитор-ПАО	Ингибитор АПФ-АО	Идиопатический негистаминергический АО	Идиопатический гистаминергический АО
Периферический АО	+++	++	+++	++	±	++	+
АО лица	++	++	++	+++	+++	++	+++
Абдоминальные атаки	+++	+++	+++	++	±	+	—
АО верхних дыхательных путей	+++	+++	+++	+++	+++	++	±
Возраст начала	Менее 20 лет	Менее 30 лет	Менее 30 лет	Более 40 лет	Более 65 лет	Любой	Любой
Время развития АО	24–36 часов	24–36 часов	24–36 часов	24 часа	12 часов	12 часов	Менее 6 часов
Длительность сохранения АО	36–72 часа	36–72 часа	36–72 часа	36–72 часа	12–48 часов	24–48 часов	Менее 24 часов
Распределение по полу (женщины/мужчины)	1:1	10:1	1:1	1:1	2:1	1:1	1:1
Этническая предрасположенность	Нет	Немцы, французы, испанцы	Неизвестно	Нет	Афроамериканцы	Неизвестно	Неизвестно
Критерии для подтверждения диагноза	Дефект гена C1-ингибитора	Мутация гена XII фактора свертывания	Семейный анамнез АО без установленного генетического дефекта	Нет генетического дефекта гена C1-ингибитора	На фоне приема ингибиторов АПФ	Причина не установлена. Нет эффекта от антигистаминных препаратов.	Причина не установлена. Есть эффект от антигистаминных препаратов.

Сокращения: АО – ангионевротический отек; C1-ингибитор-ПАО – приобретенный ангионевротический отек, связанный с дефицитом C1-ингибитора.

Таблица 2. Сравнительная характеристика лабораторных показателей различных форм ангионевротических отеков [4]

Тип ангионевротического отека	Концентрация C1-ингибитора	Функция C1-ингибитора	C4-компонент комплемента	C1q
НАО I типа	Снижена	Снижена	Снижен	Норма
НАО II типа	Норма	Снижена	Снижен	Норма
НАО с нормальной концентрацией и функцией C1-ингибитора	Норма	Норма	Норма	Норма
Приобретенный ангионевротический отек, связанный с дефицитом C1-ингибитора	Снижена	Снижена	Снижен	Снижен
Ангионевротический отек, связанный с ингибитором АПФ	Норма	Норма	Норма	Норма

скими симптомами и нормальной функцией С1-ингибитора (в общей сложности 36 женщин). Тогда и была предложена новая форма НАО с нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора, либо НАО III типа. До 2003 года все пациенты, описанные в литературе с таким диагнозом, были женского пола, поэтому считалось, что данному заболеванию подвержены лишь женщины. Но в 2006 году в одной семье с доминантно наследуемыми ангионевротическими отеками и нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора заболевание было выявлено не только у пяти членов семьи женского пола, но и у трех – мужского. В 2006 году при генетическом исследовании у ряда таких пациентов были установлены мутации в гене XII фактора свертывания крови, но у части пациентов мутации обнаружены не были [3].

Для пациентов с семейным анамнезом ангионевротических отеков, нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора и мутацией в гене XII фактора свертывания предложен термин «фактор XII ассоциированный НАО» (FXII-НАО). Когда же мутация в гене XII фактора свертывания не обнаружена и генетический дефект не идентифицирован, то говорят о НАО с неизвестной причиной (U-НАО). В настоящее время рекомендуется не использовать термин «НАО III типа», поскольку НАО I и II типов включает два конкретных вида дефицита С1-ингибитора [3].

НАО с нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора является очень редким заболеванием [5].

Распределение по полу пациентов с U-НАО неясно, в то время как FXII-НАО чаще страдают женщины. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с низкой пенетрантностью [3].

Клиническая картина НАО с нормальной концентрацией и функцией С1-ингибитора напоминает клиническую картину НАО I и II типов, но имеет некоторые особенности: преобладают отеки кожных покровов, в том числе лица, конечностей; отеки кишечника возникают реже; беременность, прием оральных контрацептивов, заместительная гормональная терапия часто усиливают симптомы [3, 4].

Итак, диагностика FXII-НАО основывается на следующих критериях: наличие характерных клинических симптомов; семейный анамнез заболева-

ния; исключение хронической крапивницы, ассоциированной с ангионевротическими отеками; нет эффекта от антигистаминных препаратов и глюкокортикоидов; нормальная концентрация и функция С1-ингибитора; наличие мутации в гене XII фактора свертывания крови. Диагностика же U-НАО основывается исключительно на клинических данных, поскольку генетический дефект остается неустановленным [3, 4].

ПРИБРЕТЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК, СВЯЗАННЫЙ С ДЕФИЦИТОМ С1-ИНГИБИТОРА

Негенетический характер приобретенного ангионевротического отека с дефицитом С1-ингибитора означает, что никакие мутации в гене SERPING 1 не происходят, и семейного анамнеза заболевания нет. Исследование плазмы у таких пациентов указывает на повышенное потребление С1-ингибитора и активацию комплемента по классическому пути, а во время обострений – на активацию контактной системы с высвобождением брадикинина. У этих пациентов часто встречаются лимфопролиферативные заболевания (лимфома, моноклональная гаммапатия и т.д.). Также приобретенный ангионевротический отек с дефицитом С1-ингибитора может быть вызван наличием аутоантител, нейтрализующих функцию С1-ингибитора [3].

В 94% случаев заболевание дебютирует в возрасте после 40 лет. Преимущественно развиваются отеки лица, языка, язычка, верхних дыхательных путей. Желудочно-кишечные атаки менее распространены [3].

Функциональный уровень С1-ингибитора ниже 50% является подтверждающим тестом для данной формы ангионевротического отека. Концентрация С1-ингибитора также обычно снижена, но у 20% пациентов может быть в пределах нормы. У некоторых пациентов, особенно в начале заболевания, дефицит С1-ингибитора может выявляться только во время атак. Значительное снижение уровня С4-компонента комплемента почти всегда присутствует. Достаточно часто в крови обнаруживаются антитела к С1-ингибитору. Большинство пациентов (70% и более) имеют низкие уровни С1q [3]. Определение уровня С1q обязательно должно быть проведено у пациентов с

впервые возникшими ангионевротическими отеками в возрасте старше 40 лет [5].

Когда клинические и лабораторные данные не позволяют полностью опровергнуть НАО, необходимо проведение генетического исследования для исключения мутации гена SERPING 1 [3].

АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК, СВЯЗАННЫЙ С ИНГИБИТОРОМ АПФ

Ингибирование (АПФ), который участвует в разрушении брадикинина до неактивных пептидов, приводит к повышению уровня плазменного брадикинина, что вызывает развитие ангионевротического отека. Метаанализ клинических исследований, оценивающих ангионевротический отек в качестве побочного эффекта лекарственных препаратов, показывает, что частота отека на фоне ингибиторов АПФ составила 0,3% (ДИ 0,28–0,32), блокаторов рецепторов ангиотензина – 0,11% (ДИ 0,09–0,13), прямых ингибиторов ренина – 0,13% (ДИ 0,08–0,19), плацебо – 0,07% (ДИ 0,05–0,09) [3]. По некоторым данным, у одного из 200–1000 пациентов, получающих ингибиторы АПФ, развивается ангионевротический отек [5].

У 10% пациентов с ингибитор АПФ-ассоциированными ангионевротическими отеками симптомы могут развиваться и на фоне приема блокаторов рецепторов ангиотензина [7].

Риск развития отеков на фоне приема ингибиторов АПФ возрастает у курильщиков, лиц женского пола, лиц старше 65 лет, афроамериканцев (в 3–4,5 раза чаще), пациентов, одновременно принимающих препараты глиптины (для лечения сахарного диабета) или иммунодепрессанты [3, 4, 7].

Ангионевротические отеки, связанные с приемом ингибиторов АПФ, наиболее часто сопровождаются отеками лица, губ, век, языка, шеи, верхних дыхательных путей. Отеки кишечника встречается редко. Были зарегистрированы смертельные исходы вследствие отека гортани на фоне приема ингибиторов АПФ [3, 4, 7].

Чаще всего отеки возникают в первый месяц приема препарата, однако у ряда пациентов (не менее 25%) первый эпизод развивается спустя 6 месяцев и более. Некоторые пациенты принимают ингибиторы АПФ в течение многих лет, прежде чем возникнет первый эпизод ангионевротического отека. Почти у 50% пациентов возникают рецидивы заболевания, продолжающиеся и после

отмены ингибиторов АПФ. Причина этого явления изучена недостаточно [3, 4, 7].

Специфических лабораторных тестов для диагностики не существует. Диагноз устанавливается в случае исключения других возможных причин ангионевротического отека у пациентов, принимающих ингибиторы АПФ [3].

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ НЕГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРИОБРЕТЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

Этот диагноз можно выставить в том случае, если нет семейного анамнеза заболевания, все известные причины ангионевротического отека исключены и рецидивы сохраняются на фоне лечения антигистаминными препаратами, в том числе высокими дозами. По данным медицинской литературы, термин «идиопатический негистаминергический приобретенный ангионевротический отек» встречается только в нескольких работах. Тем не менее эксперты предлагают выделять такую форму ангионевротического отека, предполагая, что она может охватывать отдельную, однородную группу пациентов [3].

ИДИОПАТИЧЕСКИЙ ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРИОБРЕТЕННЫЙ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

У большинства пациентов с изолированными ангионевротическими отеками ежедневное применение антигистаминных препаратов ликвидирует рецидивы заболевания. Такой ангионевротический отек определяется как гистаминергический. Если аллергия и другие возможные причины отека исключены и механизм, с помощью которого инициируется высвобождение гистамина, неизвестен, гистаминергический ангионевротический отек определяется как идиопатический, или спонтанный [3].

Из-за отсутствия публикаций, выделяющих эту форму ангионевротического отека, эксперты выделили следующие особенности заболевания: отеки развиваются быстро, достигая максимума в течение 6 часов; провоцирующие факторы не выявлены; в основном возникают отеки лица; отеки желудочно-кишечного тракта, верхних дыхательных путей не характерны; о случаях летальных исходов не сообщалось; начало заболевания в любом возрасте; нет семейного анамнеза;

положительный эффект от антигистаминных препаратов, глюкокортикоидов и адреналина [3].

Для диагностики данной формы отека предложено использовать такой же алгоритм, как и для диагностики крапивницы, поскольку некоторые из его клинических и патогенетических особенностей схожи с хронической крапивницей [3].

Эксперты считают, что идиопатический гистаминергический приобретенный ангионевротический отек является наиболее распространенной формой ангионевротического отека [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на низкую распространенность НАО, заболевание представляет серьезную проблему в челюстно-лицевой хирургии, стоматологии, оториноларингологии, эндоскопии, анестезиологии, поскольку даже простые медицинские манипуляции могут привести к отеку гортани. Безусловно, в диагностике НАО подтверждающее значение имеют лабораторные показатели, а в неясных случаях – генетическое исследование, однако на первый план выходит своевременное выявление характерных клинико-анамнестических данных, позволяющих провести дифференциальный диагноз с другими формами ангионевротических отеков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ali M.A., Borum M.L. *Hereditary angioedema: what the gastroenterologist needs to know* // *Clin Exp Gastroenterol*. 2014 Nov 20;7:435–45.
2. Ferrante G., Scavone V., Muscia M. et al. *The care pathway for children with urticaria, angioedema, mastocytosis* // *World Allergy Organization Journal* 2015;8:5.
3. Cicardi M., Aberer W., Banerji A. et al. *Classification, diagnosis, and approach to treatment for angioedema: consensus report from the Hereditary Angioedema International Working Group* // *Allergy*. 2014 May;69(5):602–16.
4. Lang D.M., Aberer W., Bernstein J.A. et al. *International consensus on hereditary and acquired angioedema* // *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(6):395–402.
5. Craig T., Prysby E., Bork K. et al. *WAO Guideline for the Management of Hereditary Angioedema* // *World Allergy Organization Journal* 2012;5:182–199.
6. Bennett G., Craig T. *Hereditary angioedema with a focus on the child* // *Allergy Asthma Proc*. 2015 Jan;36(1):70–3.
7. Fain O., Mekinian A., Gobert D. et al. *Drug induced angioedema (ACE-inhibitors and other)* // *Presse Med*. 2014 Dec 12. pii: S0755-4982(14)00521-1. ■

Nanda MK, Elenburg S, Bernstein JA, Assa'ad AH

Clinical features of pediatric hereditary angioedema

[Клинические особенности наследственного ангионевротического отека]

J Allergy Clin Immunol Pract. 2015 Jan 15. pii: S2213-2198(14)00538-8.

На сегодняшний день получено недостаточное количество данных, описывающих клиническое течение наследственного ангионевротического отека (НАО) у детей.

Целью данного исследования явилось изучение клинических особенностей НАО у детей.

Электронные истории болезни за последние 10 лет в Медицинском центре детской больницы Цинциннати, а также записи амбулаторного лечения аллергических заболеваний были проанализированы на наличие ICD-9 кода 277.6 (другие дефекты циркулирующих энзимов). Критерии исключения включали лабораторные данные, не подтверждающие наличие диагноза НАО 1 или 2 типа, а также случаи, когда возраст пациентов превышал 18 лет. Был проведен анализ амбулаторных карт, а недостающую информацию удалось собрать

посредством телефонных интервью с семьями пациентов.

Был идентифицирован 21 ребенок. Средний возраст пациентов составил 13,2 года (вероятное отклонение 9,1–18,8), из них 71% были мужского пола, у 86% отмечены случаи заболевания НАО в семье, 95% были европейцами. Средний возраст, при котором возникли первые симптомы и был поставлен диагноз, составил 5,7 (вероятное отклонение 5–9 лет) и 5 лет (вероятное отклонение 4–8 лет) соответственно. У пятерых детей заболевание было бессимптомным. У троих детей, в семьях которых не было случаев заболевания НАО, диагноз был поставлен с опозданием на 6 лет. Самыми распространенными областями проявлений отека были брюшная, периферическая и область гортани, причем эти проявления возникали по крайней