

Одобрено
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения и
социального развития
Республики Казахстан
от «23» июня 2016 года
Протокол № 5

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК

1. Содержание:

Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9	1
Дата разработки протокола	1
Пользователи протокола	1
Категория пациентов	1
Шкала уровня доказательности	1
Определение	2
Классификация	2
Диагностика и лечение на амбулаторном уровне	3
Показания для госпитализации	7
Диагностика и лечение на этапе скорой неотложной помощи	7
Диагностика и лечение на стационарном уровне	7
Медицинская реабилитация	9
Паллиативная помощь	9
Сокращение, используемые в протоколе	9
Список разработчиков протокола	9
Конфликт интересов	10
Список рецензентов	10
Список использованной литературы	10

2. Соотношение кодов МКБ-10 и МКБ-9:

МКБ-10		МКБ-9	
Код	Название	Код	Название
T78.3	Ангионевротический отек	—	—

3. Дата разработки/пересмотра протокола: 2007 год/2016 год.

4. Пользователи протокола: врачи всех специальностей, средний медицинский персонал.

5. Категория пациентов: дети, взрослые, беременные.

6. Шкала уровня доказательности:

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или Высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию.
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+).
C	Результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким риском систематической ошибки (++) или (+), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию.
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов.

7. Определение:[1] Ангионевротический отек – заболевание, проявляющееся отеками кожных покровов и слизистых оболочек, подкожной клетчатки.

8. Классификация: [1,2].

АО, связанных с патологией системы комплемента:

Наследственная форма АО:

- НАО 1-го типа (85 % случаев). У пациента отмечается дефицит С1-ингибитора в плазме, обусловленный нефункционирующим геном. При этом уровень С1-ингибитора может варьировать от неопределяемого до менее 30% от нормального. Имеет аутосомно-доминантное наследование.
- НАО 2-го типа (15 % случаев). Имеет аутосомно-доминантное наследование. У пациента вырабатывается нормальное или повышенное количество неправильно функционирующего С1-ингибитора (снижение функциональной активности при нормальной его концентрации).
- НАО 3-го типа (эстрогензависимый), (распространенность неизвестна) – недавно описанное заболевание. Считается, что он связан с генетическим нарушением 10 контроля XII фактора свёртывания крови. Несмотря на то, что эстрогены (как описывалось выше) играют огромную роль в увеличении частоты и тяжести рецидивов при любой форме НАО, отличительной особенностью НАО 3типа является нормальный уровень С1-ингибитора и его функциональной активности.

При эстрогензависимом НАО клинические симптомы идентичны таковым при первых двух типах наследственных комплементзависимых отеков. Его

особенностью является зависимость симптомов от высокого уровня эстрогенов и, соответственно, для него характерны обострения во время беременности, при применении пероральных контрацептивов или заместительной терапии эстрогенами при лечении климактерического синдрома. Преимущественно болеют женщины.

Приобретенная форма ангионевротического отека (ПАО).

Тип 1: дефицит С1-ингибитора у больных с лимфопролиферативными заболеваниями;

Тип 2: наличие аутоантител к С1 – ингибитору у гетерогенной группы больных (заболевания соединительной ткани, онкологическая патология, заболевания печени и у лиц без признаков каких-либо заболеваний).

АО, не связанные с патологией в системе комплемента:

АО, вызванные высвобождением вазоактивных медиаторов из тучных клеток, в 50% случаев сопровождает крапивницу; оба заболевания имеют общую этиологию, патогенез, лечение и прогноз.

АО, вызванные повышением активности сосудорасширяющих кининовых механизмов. Ингибиторы АПФ снижают содержание ангиотензина II, повышают уровень брадикинина. Блокаторы рецепторов ангиотензина II могут вызывать АО, хотя не доказано влияние этих препаратов на метаболизм кининов.

Эпизодический АО с эозинофилией – редкий вид заболевания, характеризующийся эпизодами АО, крапивницы, кожного зуда, лихорадки, повышения веса и сывороточного IgM, лейкоцитозом с эозинофилией (до 80%) с благоприятным прогнозом.

9. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ: [1,2,3].

1) Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез: нарастающие отеки на лице, в области губ, век, щек, лба, волосистой части головы, мошонки, кистей, дорсальной поверхности стоп, конечностях, суставов, при их локализации на слизистой ЖКТ – боли в животе; при отеке горлани – лающий кашель при стенозе горлани.

Атопия в анамнезе или наследственная предрасположенность к аллергическим заболеваниям.

Физикальное обследование: Отек различной локализации кожи и подкожной клетчатки, слизистых оболочек (лицо, туловище, конечности), участки отека четко ограничены от здоровой кожи, плотный, при надавливании не остается ямок. Чаще развивается в области губ, щек, лба, волосистой части головы, мошонки, кистей, дорсальной поверхности стоп. Отек горлани проявляется кашлем, осиплостью голоса, удущием, стридорозным дыханием. Отек слизистой ЖКТ сопровождается кишечной коликой, тошнотой, рвотой.

Инструментальные исследования:

- исследование пульса: тахикардия;

- измерение ЧСС: тахикардия, брадикардия, аритмия;
- измерение АД: нормальное, пониженное;
- аусcultация: наличие приглушения сердечных тонов;
- дыхание: тахипноэ/брадипноэ, поверхностное дыхание.

2) Диагностический алгоритм:

Осмотр пациента проводится по следующей схеме:

- кожные покровы: отек, бледные, акроцианоз;
- голова и лицо: отсутствие травматических повреждений;
- нос и уши: отсутствие выделения крови, гноя, ликвора;
- глаза: конъюнктивы— гиперемия, отечность;
- шея: отсутствие ригидности затылочных мышц, набухание шейных вен, вен верхней половины туловища;
- язык: увеличен, сухой или влажный;
- грудная клетка: симметричность, отсутствие повреждений;
- живот: размеры, вздутие, запавший, асимметричный, наличие перистальтических шумов;
- исследование пульса;
- измерение ЧСС;
- измерение АД;
- аускультация.

3) Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований: [4,5].

<i>Диагноз</i>	<i>Обоснование для дифференциальной диагностики</i>	<i>Обследования</i>	<i>Критерии исключения диагноза</i>
Ангионевротический отек	Удушье. Отек кожных покровов. Одышка смешанного характера	Сбор анамнеза. Физикальные данные. Иммунограмма.	Наследственность не отягощена. Формирование отека в течение нескольких минут. Зуд выраженный. Эффективность введения антигистаминных препаратов. Повышение уровня IgE
Наследственный ангионевротический отек	Удушье. Отек кожных покровов. Одышка смешанного характера	Сбор анамнеза. Физикальные данные. Иммунограмма	Наследственность отягощена. Формирование отека в течение нескольких часов. Зуд не выраженный. Отсутствие эффективности от введения

			антигистаминных препаратов. IgE в пределах нормальных цифр.
--	--	--	--

4) Тактика лечения: [6,7,8].

Немедикаментозное лечение:

Режим антигенного щажения, гиппоаллергенная диета.

Обильное щелочное питье для улучшения микроциркуляции и выведения аллергена из организма.

Медикаментозное лечение:

В остром периоде лечение начинается с внутривенного введения антигистаминного препарата старого поколения –хлоропирамин. Внутримышечно или внутривенно, взрослые 20-40 мг в сутки. Дети от 1 месяца до 1 года 5 мг в сутки; от 1 года до 6 лет: 10 мг в сутки; от 6 лет до 14 лет 10-20 мг в сутки. Суточная доза для детей не более 2 мг/кг/сутки.

Внутрь, взрослые: 25 мг 3-4 раза в сутки, при необходимости увеличивают до 100 мг. [B]

Дети от 1 года до 6 лет: 6,25 мг 3 раза в сутки или 12,5 мг 2 раза в сутки (в растертом виде до порошка); от 6 до 14 лет: 12,5 мг 2-3 раза в сутки.

Глюокортикоиды системного действия (обладают противовоспалительным эффектом, снижают проницаемость сосудов): преднизолон от 0,5 до 1 мг/кг/ день перорально вводить в 1-2 разделенных дозах в течение 5-7 дней [B].

Необходимо обильное щелочное питье для улучшения микроциркуляции и выведения с организма аллергена – активированный уголь.

Активированный уголь - взрослым по 3-6 капсул, 3-4 раза в сутки за 1-2 часа до или после пищи или лекарственных средств. [C]

Показано применение антигистаминных препаратов старого поколения при легкой степени: Хифенадин 25-50 мг 3-4 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Длительность курса лечения 10-12 дней. При необходимости курс повторяют. [C]

На 4-й день больной остается на поддерживающих дозах пролонгированных антигистаминных препаратов 2 поколения лоратадин, цетиризин - 10 мг внутрь один раз в день; дезлоратадин – 5 мг внутрь один раз в день. [A]

Для стабилизации аллергического процесса показано применение стабилизатора клеточных мембран:Кетотифен взрослым, лицам пожилого возраста и детям старше 8 лет, по 1 капле 2 раза в сутки в нижний конъюнктивальный мешок каждые 12 часов.Курс лечения не менее 6 недель. [B]

Ферментные препараты (панкреатин) – для уменьшения сенсибилизации к пищевым аллергенам.Детям Первоначально 100 мг, которые должны быть приняты перед каждым приемом пищи. Взрослым. Первоначально 100 мг, которые должны быть приняты перед каждым приемом пищи. [B]

При нарастании отеков по показаниям – мочегонные препараты (фуросемидпервоначально 40мг утром, поддерживание в дозе 20-40 мг в день) [B].

При значительной выраженности отека, локализации его в верхних дыхательных путях, ЖКТ, гипотонии необходимо введение 0.1% раствора адреналина 0.01 мг\кг подкожно, возможно повторное введение адреналина через 20 минут.

Другие виды лечения: Промывание желудка и очистительная клизма: для выведения остатков аллергена из ЖКТ.

5) Показания для консультации специалистов:

- консультация стоматолога: санация полости рта;
- консультация гастроэнтеролога: выявление патологии желудочно-кишечного тракта;
- консультация оториноларинголога: характерна высокая степень колонизации условно-патогенных микробов и грибковых инфекций в ротовой полости и развитие отека горлани;
- консультация хирурга: при развитии абдоминального синдрома.

6) Профилактические мероприятия:

- С осторожностью используют ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан) у больных с ангиоотеком в анамнезе D , у лиц с семейным анамнезом АОВ и при наличии такого дополнительного фактора риска, как иммуносупрессивная терапия после трансплантации органа.
- Пациентов с тяжелыми анафилактическими реакциями на пищевые продукты в анамнезе предупреждают о необходимости соблюдения элиминационной диеты. Исключаются только те продукты, на которые доказана аллергическая природа развившейся реакции. Для профилактики развития АО псевдоаллергической природы, у лиц с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, гепато-билиарной системы, нейроэндокринными и обменными нарушениями, рекомендуется диета с ограничением (или исключением) продуктов, богатых 8 гистамином, тирамином, гистаминолибераторами (консервы, морепродуктов, пряности, копчёности, томаты, пиво, вино и др.).
- Пациентов с тяжелыми реакциями на ЛС в анамнезе запрещается использование препаратов со сходной химической структурой. Лицам с НАО, по возможности, необходимо избегать необоснованных оперативных вмешательств и других травм, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, воздействия холодового фактора, интенсивной физической нагрузки.
- Женщинам с АО в анамнезе следует избегать приема пероральных контрацептивов.
- При наличии АО следует избегать применения активаторов плазминогена (стрептокиназа, алтепаза, актилизе и др.)

7) Мониторинг состояния пациента:**
карта наблюдения за пациентом;
индивидуальная карта наблюдения пациента;
индивидуальный план действий.

8) Индикаторы эффективности лечения:

- восстановление функции желудочно-кишечного тракта;
- отсутствие отечного синдрома;
- достижение клинико-лабораторной ремиссии;
- улучшение самочувствия.

10. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

10.1 Показания для плановой госпитализации:

- с диагностической целью в ремиссии.

10.2 Показания для экстренной госпитализации:

- наличие острых симптомов заболевания;
- выраженный отек кожных покровов и слизистых оболочек, подкожной клетчатки.

11. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ЭТАПЕ СКОРОЙ НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ:

1) Диагностические мероприятия:смотрите п. 9.1

2) Медикаментозное лечение:смотрите п. 9.4

12. ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ:

1) Диагностические критерии на стационарном уровне:

Жалобы и анамнез смотрите п.9.1

Физикальное обследование смотрите п.9.1

2) Диагностический алгоритм:смотрите п. 9.2

3) Перечень основных диагностических мероприятий: [9,10,11].

- ОАК;
- ОАМ;
- исследование кала на копрологию;
- исследование кала на яйца глист;
- посев из зева и языка на грибковую флору;
- соскоб на я\г;
- УЗИ органов брюшной полости;
- эзофагоскопия;
- гастроскопия;
- дуоденоскопия;
- ИФА на определение антигенспецифического Ig E;

- ИФА на Ig E;
- исследование на кишечный дисбактериоз;
- содержание иммуноглобулинов по Манчини;
- дуоденальное зондирование.

4) Перечень дополнительных диагностических мероприятий:

- тимоловая проба;
- определение общего белка;
- определение АЛТ;
- определение АСТ;
- ИФА лямблий;
- ИФА на *H. pylori*;
- ИФА на HBsAg.

5) Тактика лечения: смотрите пункт 9.4

Немедикаментозное лечение: смотрите пункт 9.3

Медикаментозное лечение [12,13,14].

В остром периоде лечение начинается с внутривенного введения антигистаминного препарата старого поколения –хлоропирамин. Внутримышечно или внутривенно, взрослые 20-40 мг в сутки. Дети от 1 месяца до 1 года 5 мг в сутки; от 1 года до 6 лет: 10 мг в сутки; от 6 лет до 14 лет 10-20 мг в сутки. Суточная доза для детей не более 2 мг/кг/сутки.

Внутрь, взрослые: 25 мг 3-4 раза в сутки, при необходимости увеличивают до 100 мг. [B]

Дети от 1 года до 6 лет: 6,25 мг 3 раза в сутки или 12,5 мг 2 раза в сутки (в растертом виде до порошка); от 6 до 14 лет: 12,5 мг 2-3 раза в сутки.

Глюкокортикоиды системного действия (обладают противовоспалительным эффектом, снижают проницаемость сосудов): преднизолон от 0,5 до 1 мг/кг/ день перорально вводить в 1-2 разделенных дозах в течение 5-7 дней [B].

Необходимо обильное щелочное питье для улучшения микроциркуляции и выведения с организма аллергена – активированный уголь.

Активированный уголь – взрослым по 3-6 капсул, 3-4 раза в сутки за 1-2 часа до или после пищи или лекарственных средств. [C]

Показано применение антигистаминных препаратов старого поколения при легкой степени: Хифенадин 25-50 мг 3-4 раза в день. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. Длительность курса лечения 10-12 дней. При необходимости курс повторяют. [C]

На 4-й день больной остается на поддерживающих дозах пролонгированных антигистаминных препаратов 2 поколения лоратадин, цетиризин - 10 мг внутрь один раз в день; дезлоратадин – 5 мг внутрь один раз в день. [A]

Для стабилизации аллергического процесса показано применение стабилизатора клеточных мембран: Кетотифен взрослым, лицам пожилого

возраста и детям старше 8 лет, по 1 капле 2 раза в сутки в нижний конъюнктивальный мешок каждые 12 часов. Курс лечения не менее 6 недель. [B]

Ферментные препараты (панкреатин) – для уменьшения сенсибилизации к пищевым аллергенам. Детям Первоначально 100 мг, которые должны быть приняты перед каждым приемом пищи. Взрослым. Первоначально 100 мг, которые должны быть приняты перед каждым приемом пищи. [B]

При нарастании отеков по показаниям – мочегонные препараты (фуросемид первоначально 40 мг утром, поддерживание в дозе 20-40 мг в день) [B].

При значительной выраженности отека, локализации его в верхних дыхательных путях, ЖКТ, гипотонии необходимо введение 0.1% раствора адреналина 0.01 мг\кг подкожно, возможно повторное введение адреналина через 20 минут.

Инфузиядезагрегантов и антикоагулянтов (гепарин) – улучшают микроциркуляцию [B].

При высеваний грибковой флоры – противогрибковые препараты: флуконазол, 50-400 мг 1 раз в сутки в зависимости от степени риска развития грибковой инфекции. Нистатинвзрослым и детям назначают по 100 000 ЕД 4 раза в сутки после еды. Длительность лечения 7 дней.(А при грибковом поражении). При поступлении в стационар с диагностической целью в ремиссии, все вышеизложенные мероприятия соответственно не проводятся. Проводятся только выявление причинно-значимого аллергена.

Хирургическое вмешательство: нет.

Другие виды лечения: не существует.

6) Показания для консультации специалистов:смотрите пункт 9.5

7) Показания для перевода в отделение интенсивной терапии и реанимации:

- состояния после эпизода остановки дыхания и/или кровообращения.

8) Индикаторы эффективности лечения:смотрите пункт 9.8

13. МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ: нет.

14.ПАЛЛИАТИВНАЯ ПОМОЩЬ: нет.

15. Сокращения, используемые в протоколе:

АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
ЖКТ	– желудочно–кишечный тракт
ИФА	– имунно-ферментный анализ
КОС	– кислотно-основное состояние
МКБ	– международная классификация болезней
ОАМ	– общий анализ мочи
ОАК	– общий анализ крови

ПАО	– приобретенная форма ангионевротического отека
АД	– артериальное давление
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ЧСС	– частота сердечных сокращений
АО	– ангионевротический отек

16. Список разработчиков протокола:

- 1) Малтабарова Нурила Амангалиевна – кандидат медицинских наук АО «Медицинский университет Астана», профессор кафедры скорой неотложной помощи и анестезиологии, реаниматологии, член международной ассоциации ученых, преподавателей и специалистов, член федерации анестезиологов-реаниматологов РК.
- 2) Саркулова Жанслу Нукиновна – доктор медицинских наук, профессор, РГП на ПХВ «Западно-Казахстанский государственный медицинский университет имени Марата Оспанова», заведующая кафедры скорой неотложной медицинской помощи, анестезиологии и реаниматологии с нейрохирургией, председатель филиала Федерации анестезиологов-реаниматологов РК по Актюбинской области
- 3) Алпысова Айгуль Рахманберлиновна - кандидат медицинских наук, РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», заведующая кафедры скорой и неотложной медицинской помощи №1, доцент, член «Союз независимых экспертов».
- 4) Кокошко Алексей Иванович – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана», доцент кафедры скорой неотложной помощи и анестезиологии, реаниматологии, член международной ассоциации ученых, преподавателей и специалистов, член федерации анестезиологов-реаниматологов РК.
- 5) Ахильбеков Нурлан Салимович – РГП на ПХВ «Республиканский центр санитарной авиации» заместитель директора по стратегическому развитию.
- 6) Граб Александр Васильевич – ГКП на ПХВ «Городская детская больница №1» Управление здравоохранения города Астаны, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии, член федерации анестезиологов-реаниматологов РК.
- 7) Сартаев Борис Валерьевич – РГП на ПХВ «Республиканский центр санитарной авиации» врач мобильной бригады санитарной авиации.
- 8) Дюсембаева Назигуль Куандыковна – кандидат медицинских наук, АО «Медицинский университет Астана» заведующая кафедры общей и клинической фармакологии.

17. Конфликт интересов: отсутствует.

18. Список рецензентов: Сагимбаев Аскар Алимжанович – доктор медицинских наук, профессор АО «Национальный центр нейрохирургии», начальник отдела менеджмента качества и безопасности пациентов Управления контроля качества.

19. Условия пересмотра протокола: пересмотр протокола через 3 года после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

20. Список использованной литературы:

- 1) Протоколы диагностики и лечения заболеваний МЗ РК (Приказ №239 от 07.04.2010)
- 2) Федеральные «Клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с ангионевротическим отеком» Москва 2013 г.
- 3) Хайтов Р.М. «Клиническая аллергология», 2002 7. В.Ф. Жерносек «Аллергические заболевания у детей», Минск 2003 г.
- 4) Сологова С.С. Современные аспекты применения антигистаминных препаратов у детей / С.С. Сологова, В.В. Тарасов // Русский медицинский журнал № 14. – 2015. С. 852-856.
- 5) Испаева Ж.Б. «Пищевая аллергия у детей. Атопический дерматит» учебно-методическое пособие. Алматы 2001г.
- 6) Баранова А.А. «Детская аллергология» Москва.2006 г;
- 7) Ревякина В.А., Шахтмейстер И.Я., «Местная глюкокортикоидная терапия аллергических заболеваний кожи у детей» Руководство для практических врачей. М1998г
- 8) Балаболкин И.И. «Аллергические болезни у детей» под редакцией М.Я. Студеникина, И.И. Балаболкина. Москва. Медицина, 1998г..
- 9) Баранова А.А. «Детская аллергология» Москва.2006 г;
- 10) Павлов О. Б. Отек Квинке / О. Б. Павлов, Д. Э. Бычковский, А. А. Попроцкая, Е. М. Сущая // Военная медицина (34). – 2015. С. 143-146.
- 11) Дмитриева А.В. Наследственные ангионевротические отеки: генетические аспекты, дифференциальная диагностика / А.В. Дмитриева // автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – 2012. Москва.с.25.
- 12) Карапулов А.В. Оптимизация диагностики и терапии первичного иммунодефицита наследственного ангионевротического отека у взрослых / А.В. Карапулов, И.В. Сидоренко, А.С. Капустина// Иммунопатология, аллергология, инфектология № 3. – 2012. С. 42 – 49.
- 13) Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей. (Часть 1) / Н.И. Ильина [и др.] // Рос.аллергол. журн. – 2013. – № 5. – С. 27–40
- 14) Крапивница и ангиоотек: рекомендации для практикующих врачей / Российский национальный согласительный документ ;ред.кол.: И.С. Гущин [и др.]. - М. :ФармусПринт Медиа, 2007. –127 с.
- 15) Соболенко Т.М. Изолированные ангионевротические отеки, вызванные лекарственными средствами / Т.М.Соболенко, Д.Д. Лекнина, А.В. Куценкова// Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации. Материалы 70-ой научной сессии сотрудников университета. УО “Витебский государственный медицинский университет”. - 2015. С. 208-209.