

# НЕОТЛОЖНАЯ ПОМОЩЬ ПРИ ОСТРОМ ОТЕКЕ КВИНКЕ (МКБ-10 Т 78.3)

Незабудкин С.Н.  
Профессор д.м.н.

Санкт-Петербургский государственный  
педиатрический медицинский университет  
2017 г



# АНГИООТЁК

Ангиоотёк (синоним: ангионевротический отек) (АО) - локализованный транзиторный остро возникающий, склонный к рецидивированию отек кожи или слизистых оболочек. Ключевую роль в развитии АО играют вазоактивные вещества: гистамин, триптаза, простагландин, брадикинин, которые приводят к обратимому увеличению проницаемости эндотелия. Обычно проявления сохраняются от 2 часов до нескольких дней и в большинстве случаев проходят бесследно, без дополнительной терапии.

**КОД МКБ-10:**

**T 78.3-** ангионевротический отек

**D 84.1-** дефект в системе комплемента.

**Крапивница и отек Квинке (ангионевротический отек) являются, по своей сути, единым заболеванием.**

# ПРОФИЛАКТИКА

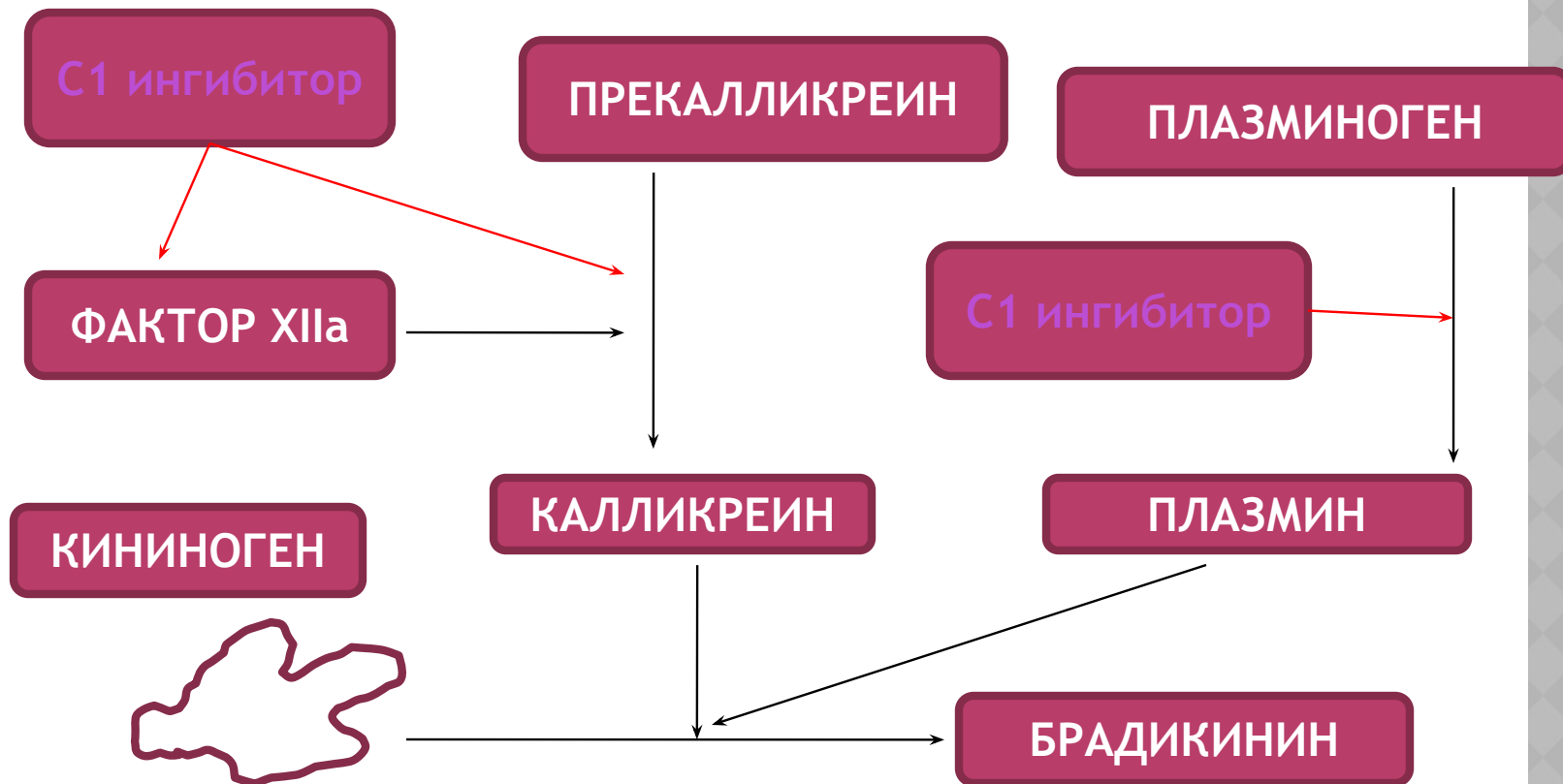
- С осторожностью используют ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан)
- Больным с НАО запрещено использование ингибиторов АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (эпросартан, телмисартан, валсартан)А.
- Исключить из рациона продукты с доказанным аллергическим механизмом развития АОВ.
- Пациентам с АО на ЛС в анамнезе запрещается использование препаратов со сходной химической структурой.
- Лицам с НАО, по возможности, необходимо избегать необоснованных оперативных вмешательств и травм, простудных заболеваний, стрессовых ситуаций, воздействия холодового фактора, интенсивной физической нагрузки.
- Женщинам с АО в анамнезе следует с осторожностью назначать гормоно-заместительную терапию
- Женщинам с НАО запрещена гормоно-заместительная терапия.
- При наличии АО следует с осторожностью назначать активаторы пламиногена (стрептокиназа, алтеплаза, актилизе и др.)

# ТРИ ГРУППЫ АО ПО ПАТОГЕНЕЗУ:

- АО, обусловленные высвобождением **гистамина по этиологии, патогенезу и методам лечения** аналогичны крапивнице (см. клинические рекомендации по крапивнице); (Т 78.3)
- АО, обусловленные высвобождением **брадикинина (АО, связанные с нарушением в системе комплемента, врожденный дефект АПФ, идиопатические)**; (D 84.1)
- Смешанные, когда в развитии отека участвуют гистамин и брадикинин (у таких больных патогенез заболевания может быть смешанным и им требуется комбинированная терапия).

# АО, обусловленные высвобождением брадикинина

## Точки приложения С1-ингибитора



# КЛАССИФИКАЦИЯ АНГИОТЕКА

## Наследственная форма АО:

- **НАО 1-го типа (85 % случаев).** У пациента отмечается дефицит С1-ингибитора в , обусловленный нефункционирующим геном. При этом уровень С1-11 ингибитора может варьировать от неопределяемого до менее 30% от нормального. Имеет аутосомно-доминантное наследование.
- **НАО 2-го типа (15 % случаев).** У пациента вырабатывается нормальное или повышенное количество С1-ингибитора, но снижена его функциональная активность. Имеет аутосомно-доминантное наследование.
- **НАО 3-го типа (эстрогензависимый), (распространенность неизвестна) – недавно** описанное заболевание. Считается, что он связан с генетическим нарушением 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 3 типа 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 АНГИООТЁКА (ПАО)

- **Тип 1: дефицит С1-ингибитора у больных с лимфопролиферативными заболеваниями или другими злокачественными новообразованиями.**
- **Тип 2: наличие в сыворотке пациента одновременно как аутоантител к С1- ингибитору (часто моноклональных), так и циркулирующего низкомолекулярного белка С1- ингибитора (С1-INH95 Kd). Может встречаться 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 (Т 78.3)

- АО, вызванные высвобождением вазоактивных медиаторов из тучных клеток, в 50% случаев сопровождают крапивницу; в этом случае крапивница и АО 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 реже вызывают 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.



# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

Дифференциальный диагноз АО проводится со следующими заболеваниями:

## *Гипотиреоз*

- Слабость, сонливость, утомляемость, непереносимость холода, уменьшение потоотделения, сухость кожи, снижение тембра голоса. Перiorбитальный отек, макроглоссия, отек рук.
- Нормальные уровни С1-ингибитора, С4 и С1q компонентовВ.
- Повышение уровня тиреотропного гормона, снижение свободного Т4 при первичном гипотиреозе, нормальный уровень свободного Т4 при субклинической форме.

## *Уртикарный васкулит*

- Сохранение элементов в течение более 24 часов.
- Наличие остаточной пигментации.
- Жалобы на жжение и боль в области поражения.
- Повышение СОЭ, концентрации СРБ свидетельствуют в пользу уртикарного васкулита.
- Могут быть признаки системной патологии (артралгии, миалгии). 20
- Возможно сочетание с АО, особенно в случаях гипокомплементемии.
- Антинуклеарных АТ и ревматоидного фактора, как правило, не обнаруживают.
- При биопсии выявляют признаки лейкоцитокластического васкулита.

# ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ

## *Постоянный отек кожи лица и шеи*

- Может быть связан со сдавлением верхней полой вены. Показано рентгенологическое исследование грудной клетки для выявления опухоли, расширения средостения.

## *Синдром Мелькерссона-Розенталя*

- Постоянный плотный отек лица, складчатый язык.
- При биопсии пораженной ткани обнаруживают гранулематозное воспаления.

## *Анасарка*

- Генерализованный отек может быть признаком гипопротеинемии (например, при нефротическом синдроме, болезнях печени (циррозе печени), белководефицитной энтеропатии). Отеки тканей постоянные, присутствуют другие признаки соматической патологии.
- В отличии от АО анасарка развивается относительно медленно, симметрично, не характерны поражения губ, гортани, кишечника, отсутствуют признаки анафилаксии.

При проведении дифференциальной диагностики АО с любым другим заболеванием, сопровождающимся отеком любой локализации, следует помнить о том, что симптомы при АО длятся от часов до нескольких суток, если отек сохраняется более длительное время, то диагноз АО исключается.

# СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ И ОТЕКОВ КВИНКЕ

Выбор адекватного медикаментозного лечения и этап оказания медицинской помощи базируется на:

- распространенности и локализации кожного процесса;
- наличию зудящего компонента (отсутствие зуда позволяет исключить участие гистамина в патогенезе заболевания);
- длительности и эффективности предшествующей терапии.

**Немаловажное значение имеет социальный фактор, т.е. возможность выполнения рекомендаций по элиминации и медикаментозному лечению.**

# МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ:

Лечение больных с АО направлено на купирование острого состояния, длительную профилактику, а так же устранение причин, вызывающих появление отека.

Медикаментозная терапия АО,

**не связанных с нарушениями**

в системе комплемента, аналогична терапии острой и хронической крапивницы в сочетании с ангиотёком.

Лечение следует начинать с блокаторов H1-рецепторов II поколения. Не рекомендуется применять седативные антигистаминные средства в качестве препаратов первой линии лечения.

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КР/АО:

## **H1 антигистаминные:**

- Дезлоратадин 5 мг в сутки;
- Левоцетиризин 5 мг в сутки;
- Лоратадин 10 мг в сутки.
- Фексофенадин 120 - 180 мг в сутки;
- Цетиризин 10 мг в сутки;
- Эбастин 10-20 мг в сутки;
- Рупатадин 10 мг в сутки;
- Клемастин 1 мг 2 раза в сутки внутрь, 2 мг 2 раза в сутки парентерально.;
- Хлоропирамин 25-50 мг в сутки внутрь, 20-40 мг (1-2 мл 2% р-ра);
- Дифенгидрамин 25-50 мг каждые 4 - 6 часов , 20-50 мг 1-2 раза в сутки парентерально.
- Гидроксизин 25-50 мг каждые 6 ч.;
- Ципрогептадин 2-4 мг каждые 6-8 часов;
- Сехифенадин 50-100 мг 2-3 раза в сутки.;
- Хифенадин 25-50 мг 3-4 раза в сутки.

# ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

1. Серьезные угрожающие жизни осложнения АО:
  - асфиксия - отек языка, отек верхних дыхательных путей;
  - острый живот
2. Отсутствие ответа или недостаточный эффект амбулаторного лечения.

Лечение АО, связанных с дефектом в системе комплемента зависит от фазы заболевания.

Необходимо подобрать терапию для купирования острого отека, длительного контроля рецидивирующих отеков, а также премедикации при различных вмешательствах.

## **КУПИРОВАНИЕ ОСТРОГО ПРИСТУПА НАО (ПРИ ТЯЖЕЛОМ И ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕМ ОТЕКЕ):**

- 1) Подкожное введение икатибанта (Фиразира) – блокатор брадикининовых рецепторов  $B_2$ : 3 мл (30 мг). В большинстве случаев однократного парэнтерального введения препарата достаточно для купирования симптомов НАО. В случае недостаточной эффективности или рецидива НАО, икатибант вводят повторно в дозе 30 мг через 6 часов. Если после повторного введения препарата симптомы НАО сохраняются или приступ НАО рецидивирует, третья доза препарата может быть введена еще через 6 часов. Не рекомендуется превышать максимальную суточную дозу препарата – 90 мг (3 инъекции).
- 2) В/в введение концентрата Ингибитора  $C_1$ - эстеразы человеческой (500-1500 ЕД) – в России проходит регистрацию.
- 3) Свежая или свежемороженая нативная плазма в объеме 250-300 мл.

# КУПИРОВАНИЕ ОСТРОГО ПРИСТУПА НАО (ПРИ ТЯЖЕЛОМ И ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩЕМ ОТЕКЕ):

## 4) Антифибринолитические препараты:

- транексамовая кислота в дозе 1г внутрь или 0,5-1г в/в медленно каждые 3-4 часа.
- ε-аминокапроновая кислота в/в капельно в дозе 5-10г, затем в дозе 5г в/в капельно каждые 4ч или 7-10 г/сут внутрь до полного купирования обострения.

5) При отсутствии достоверных данных о наличии АО, связанного с патологией системы комплемента, возможно введение системных ГКС. При жизнеугрожающих отеках возможно дополнительное введение фуросемида в дозе 40-80 мг в/в. Необходима госпитализация больного в ЛОР-отделение или реанимационное отделение, так как может потребоваться трахеостомия или интубация.

6) Пациенты с III типом НАО не отвечают на терапию ингибитором С1- эстеразы человеческой и антифибринолитическими препаратами. Главная цель терапии в такой ситуации состоит в поддержании проходимости дыхательных путей, объема циркулирующей крови (симптоматическая терапия) и отмене приема эстрогенов.



# ЛЕЧЕНИЕ НАО В ПЕРИОД РЕМИССИИ

- Е-Аминокапроновая кислота в дозе 4-12г в сутки (транексамовая кислота 1-3 г/сутки)
- Даназол: начальная доза 800 мг/сутки, затем (по мере получения эффекта) дозу снижают до 200 мг/сутки, возможен прием минимальной дозы через день.
- Ингибитор С1- эстеразы человеческой для беременных и детей.

## Профилактика НАО перед стоматологическими и хирургическими процедурами

- транексамовая кислота (4 г/сутки) (аминокапроновая кислота 16 г/сутки) за сутки или даназол (100-600 мг/сутки) за 6 суток до процедуры и продолжают лечение в течение 3 суток после процедуры. Средняя доза даназола составляет 600 мг/сутки.
- в/в капельное введение нативной плазмы в объеме 250-300 мл, 5% р-ра  $\epsilon$  - аминокaproновой кислоты в дозе 10-15г. Ингибитор С1 – эстеразы человеческой 500 Ед. внутривенно.

# БОЛЬНЫМ С АО БЕЗ НАРУШЕНИЯ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ:

- Назначать постоянные и длительные необоснованные пищевые ограничения.
- Необоснованно исключать ЛС для лечения сопутствующей патологии, особенно назначенные по жизненным показаниям.
- Избегать полипрагмазии.
- Назначать иАПФ и антагонисты рецепторов АТ

# БОЛЬНЫМ С АО С НАРУШЕНИЯМИ НЕ РЕКОМЕНДУЕТСЯ:

- Продолжать использовать высокие дозы системных ГКС, H1- антигистаминных препаратов, несмотря на отсутствие эффекта.
- Назначать андрогены детям, беременным, кормящим и больным раком предстательной железы.
- Назначать антифибринолитические препараты пациентам с гиперкоагуляционными состояниями и склонностью к тромбозам.
- Назначать препараты эстрогенов при установленном диагнозе НАО.
- Продолжать медикаментозную терапию вместо своевременной интубации или трахеостомии (редко коникотомии) при выраженном отеке гортани.

# ПРОГНОЗ

- **отёк гортани МОЖЕТ ПРИВЕСТИ к фатальному исходу.**
- если АО и крапивница непрерывно рецидивируют в течение 6 месяцев, то у 40% из этих больных высыпания будут рецидивировать в течение ближайших 10 лет.  
Характерно волнообразное течение болезни без прогрессирующего удушья;
- у 50% больных с АО и крапивницей наступает спонтанная ремиссия;
- НАО и АО с приобретенной патологией системы комплемента сохраняются на всю жизнь. Оптимально подобранная терапия позволяет улучшить качество жизни, избежать угрожающих жизни отеков.

# ОСНОВНЫЕ МЕДИКАМЕНТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ И ОТЕКА КВИНКЕ У ДЕТЕЙ

1. H1- блокаторы первого поколения, в основном для парэнтерального применения- Sol. Tavegili 0,1% -2,0; Sol. Suprastini 2 % -1,0; Sol. Pipolfeni 2,5% - 1,0 (при невозможности пэрорального приема H1 блокаторов 2-3 поколения)

Помимо выраженного и быстрого купирования гистаминовой реакции, оказывают значительный седативный эффект. Обладают умеренным M-холинолитическим эффектом.

2. H1- блокаторы второго поколения только для перрорального применения при клинически незначительном кожном процессе, а также, что крайне важно - после купирования острой крапивницы и отека Квинке. Препараты второго поколения, образуют активные метаболиты при участии ферментной системы печени:

- Кестин ( эбастин)
- Кларитин (лоратадин )
- зиртек (цетиризин)
- фенкарол (хифенадин)
- гистафен (сехифенадин)

# Основные медикаменты при лечении острой крапивницы и отека Квинке

3. H<sub>1</sub>- блокаторы третьего поколения являются активными метаболитами, в связи с чем не требуют участия энзимов печени в биотрансформации и практически не обладают побочными эффектами:

- Телфаст (фексофенадин)
- Ксизал (левоцетиризин)
- Эриус (дезлоратадин)

Кроме того, особо можно выделить такие препараты как фенкарол, гистафен (сехифенадин), которые помимо блокады H<sub>1</sub>-рецепторов способствуют активации синтеза ДАО (гистаминазы) и тем самым ускоряют разрушение гистамина в плазме крови: при этом обладают антисеротониновым эффектом и не имеют седативного и холинолитического эффектов.

# ОСНОВНЫЕ МЕДИКАМЕНТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ И ОТЕКА КВИНКЕ

4. Глюкокортикоидные гормоны. Чаще используется преднизолон перорально 1-2 мг/кг веса коротким курсом 3-7 дней с отменой в течение 3-х дней или парэнтерально в дозе 1-2 мг/кг в 200 мл физиологического раствора.
5. Аминокапроновая кислота внутрь 10- 15 мг/кг/сут или 5 % раствор внутривенно капельно из расчета 1-1,5 мл/кг на одно вливание, скорость введения – 20-30 капель в 1 минуту. Повторное вливание – через 4-6 часов (при малозудящей острой крапивнице отеке Квинке, связанной с дефицитом  $C_1$  – комплимента).
6. Транексамовая кислота. Внутривенно или внутрь (4 раза в сутки) 10- 15 мг/кг/сут
7. Свежезамороженная плазма, которая содержит  $C_1$  ингибитор, внутривенно по 250-300 мл, затем по 100 мг каждые 4 часа до купирования наследственного ангионевротического отека.



## ОСНОВНЫЕ МЕДИКАМЕНТЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ И ОТЕКА КВИНКЕ

8. М-холинолитики- гидроксин, беллоид, беллатаминал- у больных с острой холинэргической крапивницей на фоне короткого курса глюкокортикоидов. Возможно применение 0,1% раствора атропина подкожно (0,2-0,25 мл в 5-6 лет, 0,5-1 мл детям старше 6 лет 1-2 раза в день).
9. Возможно местное применение гормональных кремов: элоком (мометазон 0,1%), адвантан (метилпреднизолон ацепонат 0,1%) и др.

# ОСНОВАНИЕ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ:

1. Неэффективность от перорального и парэнтерального введения H1- блокаторов.
2. Распространенные отеки Квинке, гигантская крапивница, отек Квинке гортани, полости рта, губ, периорбитальной жировой клетчатки.

Третья ступень - госпитализация больного при неэффективности амбулаторного лечения, а также в случаях необходимости проведения интубации, трахеотомии, искусственной вентиляции легких. Анафилактический и анафилактоидный шок, которые в ряде случаев могут сопровождать отек Квинке и крапивницу и другие сопутствующие заболевания, которые требуют экстренной госпитализации больного.

В отделениях интенсивной терапии или реанимации, помимо парэнтерального введения преднизолона, по показаниям, используют парэнтеральное введение 5% раствора аминокaproновой кислоты, свежемороженой плазмы, атропина.

# МЕРОПРИЯТИЯ, ПОСЛЕ КУПИРОВАНИЯ ОСТРОЙ КРАПИВНИЦЫ И ОТЕКА КВИНКЕ

1. Продолжение применения пероральных глюкокортикоидов (5-7 дней); пероральный прием аминокапроновой кислоты по 1-2 г 3 раза в день после еды. При наследственном отеке Квинке назначают андрогены, стимулирующие синтез  $C_1$  - ингибитора в печени; метилтестостерон (5 мг 2 раза в сутки), даназол (230-600 мг/сут); станазол (1-2 мг/сут) ежедневно в течении первого месяца, затем курсами по 5 дней с перерывами 5 дней. При холинэргической крапивнице – атропиносодержащие препараты: настойка красавки, белласпон, беллатаминал.

2. Элиминационные мероприятия:

- гипоаллергенные бытовые условия;
- гипоаллергенная диета;
- исключение значимых лекарственных препаратов на весь период жизни;
- при инсектной аллергии рекомендуется избегать места скопления переполнато-крылых насекомых (пчел, ос, шмелей): пасек, рынков и др.,
- не пользоваться духами, дезодорантами, закрыть окна сеткой, иметь баллончик с инсектицидом, применять репеленты. Иметь противошоковый набор (жгут, ампулы с адреналином, преднизолоном, тавегилом, спирт, вата) для оказания самопомощи.

# ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Ангиоотек в области гортани с риском асфиксии.
- Все случаи анафилактической реакции, сопровождающиеся крапивницей.
- Тяжелые формы обострения хронической крапивницы и ангионевротического отека, торпидные к амбулаторному лечению.

# ПОКАЗАНИЯ К ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

- Распространенная крапивница и отек Квинке
- Отек Квинке, сопровождающийся ларингоспазмом, бронхообструктивным синдромом
- Использование глюкокортикоидов на догоспитальном этапе
- Сопутствующая жизнеугрожающая ситуация
- Социальные показания



**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

