**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ (ПРОТОКОЛ) ПО ОКАЗАНИЮ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКОМ ОТЕКЕ**

**Авторы:** Е.Г. Рожавская, заведующая отделением неотложной кардиологии Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи имени И.И.Джанелидзе

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ**

**Ангионевротический отёк (АО)** — это локальный отек дермы, подкожной клетчатки и слизистых, возникающий вследствие многих причин и реализующийся различными механизмами.

Квинке первым описал в 1882 г. наследственный ангионевротический отек, патогенез которого (связь с дефектом системы комплемента) был определен только в 1963 году. Ввиду преобладания случаев развития отека аллергической природы обычно под термином ангионевротический отек подразумевают именно аллергический ангионевротический отек, которому можно дать еще одно определение – гигантская крапивница. При установлении комплементзависимого механизма развития АО сейчас предпочитают пользоваться термином наследственный ангионевротический отек (НАО). В 1972 г. описана еще одна разновидность отека, определяемая как «приобретенный ангионевротический отек», связанный с различными лимфопролиферативными и аутоиммунными заболеваниями, нарушающими работу системы комплемента (СК). Возникновение АО отека хотя бы раз в жизни отмечают до 10% населения. В половине всех случаев АО отмечается сочетание с крапивницей, которую можно определить, как ограниченный участок отека и гиперемии дермы с неровными границами, возможным слиянием и образованием волдырей. Лишь в 20% случаев отмечается четко изолированный АО.

|  |  |
| --- | --- |
| Код по МКБ-10 | Нозологическая форма |
| T78.3  | [Ангионевротический отек](http://gipocrat.ru/mkbclass_T78.3.phtml) |
| D84.1 |  Дефект в системе комплемента |

**КЛАССИФИКАЦИЯ**

**I Аллергический**

проявление аллергической реакции I типа; развивается как проявление сенсибилизации к лекарственным продуктам (чаще антибиотикам), пищевым продуктам и добавкам, яду жалящих насекомых (пчёлы, осы и шершни)

**II Псевдоаллергический**

 как следствие прямого неиммунного гистаминвысвобождающего действия некоторых лекарственных продуктов (салицилаты и другие НПВС, ингибиторы АПФ, декстраны и др.), пищевых продуктов или добавок/

**III Комплементзависимый ангионевротический отек**

**1. Наследственный АО (НАО):**

a) НАО с количественным недостатком С1–ингибитора (НАО – I типа);

b) НАО с функциональным недостатком С1–ингибитора (НАО – II типа).

**2. Приобретенный АО (ПАО)**

a) иммунокомплексный (ПАО – I типа);

b) аутоиммунный (ПАО – II типа);

c) при введении препаратов, активирующих систему комплемента.

**III Идиопатический**

Идиопатический ангионевротический отек можно воспроизвести при введении под кожу здорового человека очищенных компонентов CI, Cls и кининоподобного полипептида, выделенного из крови больных идиопатическим ангионевротическим отеком. Повышение уровня компонента С1 у больных вызывает увеличение связывания компонентов С2 и С4, являющихся субстратами С1. Уровень С4 снижен у больных в период ремиссии и при идиопатическом ангионевротическом отеке не определяется, уровень С2 в период ремиссии в норме, но снижается при приступе. Однако у лиц с дефицитом С2 и С4 идиопатический ангионевротический отек не встречается, т. е. помимо комплемента системы для генеза заболевания имеют значение др. факторы, предположительно влияющие на фибринолитическую и свертывающую системы.
В крови и моче больных идиопатическим ангионевротическим отеком определяется повышенное содержание гистамина, в сыворотке - сниженное количество а,-глобулина. Выраженность симптомов зависит от степени снижения активности ингибитора и проявляется при 5-30 %-ной его активности по сравнению с нормой.

#### А) Вибрационный ангионевротический отек

Эта разновидность встречается крайне редко и имеет наследственный характер (передается по аутосомно-доминантному типу). Вибрационный ангионевротический отек проявляется еще в раннем детстве в виде резкого зуда кожного и отека спустя 1-2 мин после вибрации. Реакция воспроизводима в лабораторных условиях: при встряхивании предплечья в течение нескольких минут появляется его вибрационный ангионевротический отек. Дермографизм и реакция на сдавление не выражены. Механизм развития вибрационного ангионевротического отека не ясен. Сопровождается гистаминемией.

###

### В) Ангионевротический отек от сдавления

### Ангионевротический отек от сдавления - ангионевротический отек, возникающий в результате сдавления ткани и не связанный с дефицитом ингибитора первого компонента комплемента системы.Для ангионевротического отека от сдавления характерно вовлечение глубоких слоев дермы. Он часто болезнен, может сочетаться с крапивницей, развивается в течение 4 ч с момента сдавления, длится 6-24 ч. Механизмы формирования ангионевротического отека от сдавления не определены, в некоторых случаях отмечается повышение уровня гистамина в сыворотке.

#### C) Ангионевротический отек после физической нагрузки

Ангионевротический отек после физической нагрузки - ангионевротический отек, связанный с физической нагрузкой.

Механизм развития ангионевротического отека после физической нагрузки не ясен. Предполагается его связь с гистаминемией и дисбалансом вегетативной регуляции. Отмечено увеличение толерантности к нагрузкам у больных после регулярных занятий бегом.

#### D) Ангионевротический отек холодовой

Ангионевротический отек холодовой - ангионевротический отек, вызванный охлаждением кожи в результате действия холодного воздуха или воды.
Ангионевротический отек холодовой носит рецидивирующий характер, может сочетаться с отеком слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Ангионевротический отек холодовой чаще всего встречается у женщин среднего возраста, обычно возникает на открытых участках кожи (лицо, руки при охлаждении, сопровождается нерезким зудом кожным. У больных наблюдается положительная аллергологическая диагностическая проба провокационная холодовая, в отдельных случаях возможен перенос аллергии к холоду в РПКА, в крови повышено содержание гистамина, иногда отмечаются положительные аллергологические диагностические пробы кожные с аллергенами микробными. В ряде случаев удается установить связь ангионевротического отека холодового с хроническими воспалительными процессами желчного пузыря, печени, желудочно-кишечного тракта, наличием др. фокальных очагов инфекции. Антигистаминные препараты эффективны не всегда, в период ремиссии показан гистаглобулин, в отдельных случаях гипосенсибилизация к холоду при помощи гидротерапии с постепенно снижающейся температурой воды. Возможен вторичный характер ангионевротического отека холодового при болезнях коллагеновых (волчанке красной системной, артрите ревматоидном, Съегрена синдроме), лимфопролиферативных заболеваниях. Ангионевротический отек холодовый часто сочетается с пара- и диспротеинемиями: криоглобулинемией. криофибринемией, синдромом повышенной вязкости крови.

**ОКАЗАНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ**

**НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ**

**Диагностика**

**Анамнез:**

1. Сбор анамнеза должен быть направлен на выявление возможных причин, отека Квинке.
2. Пациент должен быть опрошен о любых необычных фактах (например, укусы насекомых), деятельности (например, физические упражнения), продуктах питания, употребленных в течение 24 часов до появления симптомов.
3. Уточнить, какие лекарственные препараты употреблял пациент. Обратить внимание на:

• нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)

• ингибиторы АПФ (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА);

• блокаторы кальциевых каналов;

• эстрогены;

• фибринолитики;

• любые новые лекарства или значительное увеличение дозы лекарств.

1. У пациентов с предыдущими эпизодами отека Квинке следует спрашивать о воздействиях, приводивших ранее к отеку Квинке. У лиц, принимающих ИАПФ, вопрос об отмене препарата решается положительно, если фиксируются после повторные эпизоды ангионевротического отека, связанные с приемом препарата.
2. Для выявления наследственных форм ангионевротического отека необходимо уточнить наличие членов семьи, страдающих кожными проявлениями заболевания, рецидивирующими отеками гортани, периодическими приступами необъяснимых болей в животе. Тем не менее, около 25 процентов пациентов с НАО имеют новую мутацию, и поэтому не имеют положительного семейного анамнеза.

**Клиническая картина**

* Локальный отёк кожи, подкожной клетчатки и/или слизистых оболочек в сочетании с крапивницей или без неё.
* Часто — составной компонент генерализованной анафилактической реакции (анафилактического шока).
* Может развиться на любом участке тела; обычная локализация — лицо (чаще губы, веки), конечности, наружные половые органы. Наибольшую опасность для жизни представляют отёк гортани и стимулированная им асфиксия.
* Быстрое начало и быстрое неожиданное разрешение.
* Характерны чувство онемения, зуд, выраженный значительно слабее по сравнению с крапивницей.

**Для аллергических** отеков характерны: четкая связь воздействия аллергена и развития реакции, острое начало – обычно реакция развивается через 15–30 минут после контакта с аллергеном, быстрое развитие отека, сочетание с крапивницей. Отек характерного вида – обычно это плотный, асимметричный, безболезненный отек, может быть бледно–розового цвета и не отличаться от неизмененной кожи. Локализуется преимущественно в местах с хорошо развитой подкожно–жировой клетчаткой (на лице это чаще всего губы, веки, в ротовой полости – мягкое небо, язык, миндалины). Вовлечение слизистой дыхательной системы (отек гортани, трахеи, бронхов) особенно опасно из–за угрозы развития асфиксии. У больных возникает чувство тяжести, напряжения, першения в горле. Ранним симптомом отека гортани является охриплость голоса, далее возникают нарушения глотания и затруднение дыхания. Возможно развитие АО как начала генерализованной анафилактической реакции – анафилактического шока, которая проявляется генерализованным зудом, крапивницей, слезотечением, чиханием, бронхоспазмом, отеком языка, гортани, глотки, охриплостью, гиперсекрецией слизи в бронхах, тошнотой, рвотой, схваткообразной болью в животе, поносом, тахикардией, артериальной гипотонией, нарушением сердечного ритма, развитием острой сердечно–сосудистой недостаточности, судорог, остановки дыхания, комы. При этом смерть наступает от отека гортани и нарушения сердечного ритма.

**Псевдоаллергический ангионевротический отек**

Клинические проявления псевдоаллергического отека во многом сходны с аллергическим, однако выделение медиаторов аллергии происходит неиммунным путем. При таком механизме развития отека важную роль играют пищевые продукты и медикаменты, изменяющие метаболизм медиаторов, образование избытка лейкотриенов, брадикинина, дисбактериоз, а именно:

– миорелаксанты (тиопентал, тубокурарин), опиаты, антибиотики, рентгеноконтрастные вещества, местные анестетики, плазмозаменители, плазма, альбумин, протамин непосредственно воздействуют на тучные клетки, повышают уровень гистамина в крови;

 – рыба, сыр, копчености, вино, пиво, шоколад, орехи, ягоды (клубника, малина), цитрусовые содержат большое количество гистамина в своем составе;

– НПВП, пищевые добавки тартразин, салицилаты, сульфиты, нитраты приводят к образованию избытка лейкотриенов D4, C4, E4, обладающих значительной сосудорасширяющей и хемотаксической активностью;

– прием ингибиторов АПФ является довольно частой причиной развития АО (от 4 до 8% всех АО) за счет накопления брадикинина, увеличивающего сосудистую проницаемость [1]. Отмечено, что 0,1–0,7% всех пациентов, принимавших иАПФ, имели эпизод АО [2]. Развитие отека возможно как через несколько дней, так и лет после начала приема препаратов. Часто при приеме иАПФ АО развивается у людей, имевших в анамнезе АО любого другого генеза. Отмечено, что при одновременном приеме иАПФ и антибиотиков, местных анестетиков повышается риск возникновения АО;

 – при дисбактериозе кишечника отмечается повышение концентрации в крови гистамина и других биологически активных аминов как вследствие их повышенного образования, так и за счет резко увеличивающейся проницаемости воспаленной кишечной стенки [3,4].

**Комплементзависимый ангионевротический отек:**

Важно выявить генетическую предрасположенность или наличие интеркуррентных состояний, приводящих к активации системы комплемента.

**Идиопатический ангионевротический отек** характеризуется плотными тестообразными белесыми отеками, без зуда, боли, гиперемии. Развитие идиопатического ангионевротического отека связано с травмой, сдавлением ткани (напр., при рукопожатии), незначительным ушибом, переохлаждением, эмоциональным напряжением, менструальным циклом. Чаще всего болеют женщины молодого и среднего возраста. Нарастание идиопатического ангионевротического отека происходит в течение 48-72 ч, далее следует самопроизвольное обратное развитие в течение трех - четырех суток. При отсутствии обострения больные практически здоровы.
Наибольшую опасность представляет идиопатический ангионевротический отек гортани, часто развивающийся у больных идиопатическим ангионевротическим отеком и нередко служащий причиной их гибели от асфиксии. Летальный исход наиболее вероятен между 30-40 годами. Возможен идиопатический ангионевротический отек слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, который проявляется выраженными болями в животе, рвотой желчью, водной диареей. Такая локализация идиопатического ангионевротического отека может имитировать картину «острого живота», при этом отсутствуют ригидность брюшной стенки, лихорадка и лейкоцитоз. Неоправданное хирургическое вмешательство может в подобных случаях вызвать прогрессирование идиопатического ангионевротического отека вплоть до летального исхода.

**Анатомические особенности:**

-  ***Отек гортани:*** может развиваться быстро (в течение минут) или более медленно в течение нескольких часов. Ранние симптомы включают в себя хриплый голос, першение в горле, затрудненное глотание, затрудненное дыхание, удушье.

***- Отек кожи и слизистых:*** локальный отек, гиперемия, гипертермия, умеренно выраженная, зуд, боль

***- Отек стенки кишки***: клинически выглядит как боли в животе, иногда сопровождающиеся тошнотой, рвотой и диареей. Отеком стенки кишки может быть визуализирован в помощью МРТ, УЗИ. Ангионевротический отек стенки кишки наблюдается у пациентов принимающих ингибиторы АПФ и у больных с наследственной или приобретенной недостаточностью ингибитора C1

**Дифференциальный диагноз**

* Диффузный подкожный инфильтративный процесс.
* Контактный дерматит.
* Лимфостаз (лимфатический отёк).
* Тромбофлебит.
* Локальный отёк при соматической патологии.
* Гранулематозный хейлит.
* Рожистое воспаление с выраженным отёком.
* Целлюлит.
* При отеке гортани проводят дифференциальный диагноз с тонзиллитом, паратонзиллярным абсцессом, инородными телами гортани.
* При отеке кишечной стенки дифференциальный диагноз проводят с острой кишечной непроходимостью, колитом, васкулитом, мезентериальным тромбозом, иерсиниозом, кампиллобактериозом.

Дифференциальный диагноз при ангионевротическом отеке необходимо проводить с наиболее распространенными в терапевтической практике отеками – сердечная недостаточность, нефротический синдром, гипотиреоз.

 АО обычно асимметричен, поэтому особенно важна дифференциальная диагностика со всеми другими состояниями, вызывающими локальный асимметричный отек ткани:

 – воспалительный отек, возникающий при фурункулезе, остром гландулярном хейлите, роже, целлюлите, тромбофлебите, лимфангиите, абсцессе, флегмоне. Эти состояния сопровождаются выраженными общими симптомами (токсический синдром и лихорадка). Из местных особенностей – гнойный процесс, резкая боль, гиперемия места поражения;

– токсические отеки – укусы ядовитых змей, животных, насекомых – хорошо распознаются на основе анамнеза. Местно обычно заметен след от укуса;

 – мягкие лимфатические отеки (лимфедема) в начальной стадии первичной или вторичной слоновости характеризуются появлением, усилением при длительном стоянии, в жаркую погоду, уменьшаются в положении лежа; они тестоватой консистенции, при надавливании оставляют ямку, кожа не изменена, легко смещается. При развитии слоновости происходит уплотнение дистальных отделов конечности, утолщение кожи, она плохо смещается, ямка при надавливании не остается. В этой стадии важное значение имеет анамнез – длительное существование отека, постепенное нарастание его, выяснение возможных причин развития вторичной слоновости (перенесенный лимфангиит, лимфаденит, рецидивы рожи, пиодермии, ожоги, лучевая терапия, сдавление лимфатических сосудов рубцами);

– лимфостаз в области губ приводит к развитию гранулематозного хейлита Мишера, при котором наряду с хроническим отеком губ отмечается увеличение языка, парез лицевого нерва;

– при синдроме верхней полой вены возникают отек, цианоз лица, шеи, верхней половины туловища и рук, усиливающийся при наклоне вперед, телеангиоэктазии, носовые, пищеводные, трахеальные кровотечения, осиплость голоса, связанная с отеком голосовых связок;

 – после удаления у женщин молочной железы возможно развитие постмастэктомического отека руки, возникающего в результате лимфоблока и нарушения венозного оттока. Для уточнения механизма используют прямую и непрямую лимфографию, флебографию, функциональную флебоманометрию. На втором этапе дифференциального диагноза необходимо установить механизм и причину развития АО. Это важно для выбора патогенетического лечения.

**АЛГОРИТМ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ЛОКАЛЬНОГО АССИМЕТРИЧНОГО ОТЕКА**

***Посттромбо-флебитический отёк***

Операции (мастэктомия) в анамнезе,

Медленное развитие на конечностях

Положительный семейный анамнез

Дефект в СК

Лимфопролиферативные и аутоиммунные заболевания

***Приобретенная ангиоэдема***

***Наследственная ангиоэдема***

Паралич пораженного участка

Тромбофлебит в анамнезе

Воспалительные заболевания ЖКТ,

Прием гистаминолибераторов,

 иАПФ, НПВП. Дисбактериоз.

Отрицательное аллерготестирование.

Сопутствующая венозная патология

Варикоз

Сопутствующий гнойный очаг

Пальпируемые тяжи-уплотнения

Острейшее начало

Пылающая эритема

Четкие контуры

Медленное начало

Синюшный оттенок

Без четких контуров

***Рожа***

***Абсцесс, флегмона***

***Псевдоаллергический отёк***

***Тромбофлебит***

***Паралити-ческий отёк***

**Рецидивирующий плотный отек**

***Лимфедема***

**персистирующий**

**без гиперемии**

**крапивница**

***Лимфангиит***

***Аллергический отёк***

Атопия, эозинофилия крови

Положительный аллергоанамнез, кожные и провокационные пробы

**с гиперемией**

**эритема**

**Локальный ассиметричный отёк**

**Лечение** (D,4)

* + прекратить введение аллергена;
	+ при пищевой аллергии принять внутрь солевое слабительное, энтеросорбенты [лигнин гидролизный, активированный уголь в дозе 1 г/кг], выполнить очистительную клизму, промывание желудка;
	+ внутривенно или внутримышечно ввести антигистаминные препараты (димедрол 1%-1мл; тавегил 2%-2 мл)
	+ внутривенно или внутримышечно ввести преднизолон 1 мг на кг;
	+ при нарастающем отёке гортани с обтурационной дыхательной недостаточностью провести интубацию или коникотомию.

**Прекращение дальнейшего поступления в организм предполагаемого аллергена.**

Например, в случае реакции на лекарственный препарат, введенный парентерально, или при укусах насекомых — наложение жгута выше места инъекции (или укуса) на 25 мин (каждые 10 мин необходимо ослаблять жгут на 1-2 мин); к месту инъекции или укуса прикладывается лед или грелка с холодной водой на 15 мин; обкалывание в 5-6 точках и инфильтрация места инъекции или укуса 0,3-0,5 мл 0,1%-ного раствора адреналина с 4,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

**Противоаллергическая терапия (антигистаминными препаратами или глюкокортикостероидами).**

При отеке Квинке внутривенно вводится преднизолон (взрослым — 60-150 мг, детям — из расчета 2 мг на 1 кг массы тела).

При генерализованной крапивнице или при сочетании крапивницы с отеком Квинке высокоэффективен бетаметазон (дипроспан в дозе 1-2 мл внутримышечно), состоящий из динатрия фосфата (обеспечивает быстрое достижение эффекта) и дипропионата бетаметазона (обусловливает пролонгированное действие.

При отеке Квинке для предупреждения влияния на ткани гистамина необходимо комбинировать антигистаминные препараты нового поколения (семпрекс, кларитин, кларотадин) с глюкокортикостероидами (ГКС).

**Типичные ошибки, допускаемые на догоспитальном этапе**

* Изолированное назначение Н1-гистаминовых блокаторов при тяжелых аллергических реакциях, равно как и при бронхообструктивном синдроме, не имеет самостоятельного значения, и на догоспитальном этапе это лишь приводит к неоправданной потере времени;
* Использование дипразина (пипольфена) опасно усугублением гипотонии.
* Использование таких препаратов, как глюконат кальция, хлористый кальций, вообще не показано при острых аллергических заболеваниях.
* Ошибочным следует считать также позднее назначение ГКС, необоснованное применение малых доз ГКС, отказ от использования топических ГКС и b2-агонистов при аллергическом стенозе гортани и бронхоспазме.

**Показания к доставке в стационар:**

* анафилактический шок;
* генерализованные формы аллергических реакций;
* отёк Квинке со стенозом гортани 2 или 3 степени;
* повторная локализованная аллергическая реакция;
* отек кишечника, гиповолемия,
* отсутствие эффекта лечения в амбулаторных условиях или развитие любых угрожающих жизни осложнений ангионевротического отека

**ОКАЗАНИЕ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ В СТАЦИОНАРНОМ ОТДЕЛЕНИИ СКОРОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ (СтОСМП)**

**Лабораторная диагностика:**

* Анализ крови;
* Анализ мочи;
* Биохимический анализ крови: глюкоза, АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин, мочевина, общий белок

В случаях подозрения на отек стенки кишки дополнительная информация может быть получена с помощью УЗИ, СКТ брюшной полости.

**Лечение в отделении СтОСМП** (D,4)

* Продолжение мероприятий по прекращению поступления аллергена:

- солевое слабительное, энтеросорбенты [лигнин гидролизный, активированный уголь в дозе 1 г/(кг×сут)], выполнить очистительную клизму, промывание желудка;

- в случае реакции на лекарственный препарат, введенный парентерально, или при укусах насекомых — наложение жгута выше места инъекции (или укуса) на 25 мин (каждые 10 мин необходимо ослаблять жгут на 1-2 мин); к месту инъекции или укуса прикладывается лед или грелка с холодной водой на 15 мин; обкалывание в 5-6 точках и инфильтрация места инъекции или укуса 0,3-0,5 мл 0,1%-ного раствора адреналина с 4,5 мл изотонического раствора хлорида натрия.

* Антигистаминные препараты: димедрол 1%-1мл; тавегил 2%-2 мл
* Глюкокортикоиды: преднизолон из расчета 1 мг на кг или дексаметазон 8-12 мг

Лечение больных с отеком Квинке в остром периоде должно быть комплексным, оно направлено на:

* ликвидацию аллергической реакции,
* уменьшение отека,
* снижение чувствительности организма к гистамину.

**При развитии отека гортани** пациенту необходимо немедленно ввести:

* подкожно 0,1% раствор адреналина в дозе, соответствующей возрасту (0,3-0,5-0,8 мл);
* внутривенно или внутримышечно один из антигистаминных препаратов (дипразин, димедрол, супрастин и др.),
* внутривенно гидрокортизона гемисукцинат (75-125 мг) или преднизолон гемисукцинат (30-60 мг).

**Больной с отеком гортани нуждается в срочной госпитализации в отделение интенсивной терапии или реанимации**

**После оказания скорой медицинской помощи в СтОСМП возможны следующие варианты дальнейшего движения пациента:**

1. при полной регрессии ангионевротического отека – выписка пациента на амбулаторное лечение;
2. при сохраняющихся симптомах и отсутствии жизнеугрожающих состояний (отек гортани, анафилактический шок, астматический статус) – перевод в специализированное аллергологическое отделение для наблюдения, обследования, лечения;
3. при появлении жизнеугрожающих осложнений (отек гортани, анафилактический шок, астматический статус) – госпитализация в отделение реанимации

**Обзор литературы:**

 1. Juerg Nussberger, Massimo Cugno, Marco Cicardi. Bradykinin–Mediated Angioedema N Engl J Med 2002;347:621–622.

 2. Brown NJ, Snowden M, Griffin MR. Recurrent angiotensin–converting enzyme inhibitor–associated angioedema. JAMA 1997;278:232–233

 3. Низов А.А. Пищевая аллергия и хронические заболевания толстой кишки: сравнительная клинико–иммунологическая и функционально–структурная характеристика. Автореферат дис ... д.м.н., Рязань –2000

 4. Корвякова Е.Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции. Автореферат дис...д.м.н., СПб–2000.

 5. Svetomir N. Markovic, David J. Inwards, Evangelos A. Frigas, Robert P. Phyliky. Acquired C1 Esterase Inhibitor Deficiency, Ann Intern Med,2000, Vol.132, P.144–150

 6. 15. Cicardi M, Bisiani G, Cugno M, Spaeth P, Agostoni A. Autoimmune C1 inhibitor deficiency: report of eight patients. Am J Med. 1993;95:169–75

**Приложение**

**Сила рекомендаций (А-D), уровни доказательств (1++, 1+, 1-, 2++, 2+, 2-, 3, 4) по схеме 1 и схеме 2 приводятся при изложении текста клинических рекомендаций (протоколов).**

**Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (схема 1)**

|  |  |
| --- | --- |
| Уровни доказательств | Описание |
| 1++ | Мета-анализы высокого качества, систематические обзоры рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), или РКИ с очень низким риском систематических ошибок |
| 1+ | Качественно проведенные мета-анализы, систематические, или РКИ с низким риском систематических ошибок |
| 1- | Мета-анализы, систематические, или РКИ с высоким риском систематических ошибок |
| 2++ | Высококачественные систематические обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований. Высококачественные обзоры исследований случай-контроль или когортных исследований с очень низким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 2+ | Хорошо проведенные исследования случай-контроль или когортные исследования со средним риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 2- | Исследования случай-контроль или когортные исследования с высоким риском эффектов смешивания или систематических ошибок и средней вероятностью причинной взаимосвязи |
| 3 | Не аналитические исследования (например: описания случаев, серий случаев) |
| 4 | Мнения экспертов |

**Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций (схема 2)**

|  |  |
| --- | --- |
| Сила | Описание |
| А | По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1++ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов |
| В | Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2++, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1++ или 1+ |
| С | Группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2+, напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2++ |
| D | Доказательства уровня 3 или 4 или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2+ |