**Тема №15. Иммунодефицитные состояния (ИДС)**

**Первичные иммунодефициты**(ПИД) - наследственные заболевания, обусловленные дефектами генов, контролирующих иммунный ответ.

Для клинической картины ПИД характерны повторные и хронические, тяжело протекающие инфекционные процессы, в большей степени бронхолёгочной системыи ЛОР-органов, кожи и слизистых оболочек; могут развиться гнойные лимфадениты, абсцессы, остеомиелит, менингит и сепсис. При некоторых формах имеются проявления аллергии, аутоиммунных заболеваний, злокачественных опухолей. Следует обращать внимание на отставание по возрастным показателям физического развития.

В настоящее время описано около 80 ПИД, выявлены гены, ответственные за развитие большинства этих заболеваний.

**По механизмам развития** выделяют 4 основные группы ПИД:

• 1-я группа - преимущественно гуморальные, или В-клеточныеПИД;

• 2-я группа - комбинированные ПИД (при всех Т-клеточных иммунодефицитах есть нарушение функции В-клеток);

• 3-я группа - ПИД, обусловленные дефектами фагоцитоза;

• 4-я группа - ПИД, обусловленные дефектами в системе комплемента.

**ДЕФЕКТЫ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ**

(Селективный дефицит IgA, болезнь Брутона, ОВИН)

**Селективный дефицит иммуноглобулина A**

Этосамый частый иммунодефицит, частота 1:500-1500 человек (у больных, страдающих аллергией чаще). Дефицит подкласса IgA2 приводит к более выраженной клинической картине, чем IgA1.

Подавляющее большинство лиц с селективнымдефицитом IgA практически здоровы. Для детей моложе 2 лет дефицит IgA - физиологическое состояние.

**Данные лабораторных исследований.**

Выявляют снижение сывороточного IgA до <5 мг/дл у детей старше 4 лет.

**Клиническая картина.**

3 группы патологических синдромов:

-инфекционный (инфекции верхних дыхательных путей и ЖКТ),

-аутоиммунный (тяжело протекающие АИЗ:РА, анкилозирующий спондилит, синдром Шегрена, васкулит с поражением сосудов мозга, аутоиммунный тиреоидит, СКВ, гломерулонефрит, гемолитическая анемия, СД I типа, витилиго и др.),

-аллергический(непереносимость белка коровьего молока, АтД, БА).

Увеличена частота целиакии.

**Лечение.**Бессимптомное течение не лечат; специфического нет.

Лечение инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеванийв соответствии со стандартами.

Препараты внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ)могут увеличить вероятность образования антиизотипических антител к IgA и развития обусловленных ими трансфузионных осложнений.

**Агаммаглобулинемия с дефицитом В-клеток**

**X-сцепленная агаммаглобулинемия (болезнь Брутона)**составляет 90% всех случаев агаммаглобулинемии. Болеют мальчики, сыновья носительниц дефектного гена*,*кодирующего специфичную для B-лимфоцитов протеинтирозинкиназуBtk. Нарушена рекомбинация тяжёлых цепей иммуноглобулинов, дифференцировка пре B-клеток в B-лимфоциты. Описано 6 генетических дефектов.

**Данные лабораторных исследований.**Отсутствие B-лимфоцитов,IgM и IgA;

IgG может присутствовать в малых количествах (0,4-1,0 г/л).

Нет антител к антигенам групп крови и к вакцинным антигенам (столбнячному, дифтерийному токсинам и др.).

В лимфоидных фолликулах нет зародышевых центров и плазматических клеток.

**Клиническая картина.**Диагноз очевиден к возрасту 3,5 лет.

-гипоплазия лимфоидной ткани.

-инфекционный синдром: тяжело протекающие гнойные инфекции верхних (синуситы, отиты) и нижних (бронхиты, пневмонии) дыхательных путей; пиодермии, гастроэнтериты, септические артриты, остеомиелит, септицемия, менингит, энцефалит.

В качестве возбудителей заболеваний дыхательных путей чаще всего выступают *Haemophilusinfluenzae, Streptococcuspneumoniae, Staphylococcusaureus,*диареи кишечные бактерии или лямблии*,* микоплазмы, уреаплазмы, нейротропные вирусы ECHO-19 и коксаки (вызывающие энцефалиты и энцефаломиелиты), энтеровирусные инфекции(вызываютдерматомиозитоподобный синдром).

При иммунизации живой полиовакциной выявляют продолжительное выделение через слизистые оболочки вируса полиомиелита, причём с восстановленной и нарастающей вирулентностью (т.е. в детском коллективе реальна опасность заражения здоровых детей).

-аутоиммунный синдром: РА, склеродермоподобным синдромом, склередемой, неспецифический язвенный колит (НЯК), сахарный диабет (СД) I типа (обусловлены преобладанием Th1 иммунного ответа).

-атаксия, головные боли, нарушения поведения.

**Физикальный осмотр.**Отставание в физическом развитии, пальцы в виде барабанных палочек, изменения формы грудной клетки, характерные для заболеваний нижних дыхательных путей, гипоплазию лимфатических узлов и миндалин.

**Лечение.**

• Заместительная терапия: препараты внутривенного иммуноглобулина вводят каждые 3-4 нед пожизненно.

• Обсуждают возможность генной терапии - ген *Btk*клонирован, однако его гиперэкспрессия ассоциирована со злокачественной трансформацией кроветворной ткани.

**Общая вариабельная иммунная недостаточность**

Общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН) - группа синдромов, характеризующихся дефектом синтеза антител и клеточного иммунитета. Достоверный критерий ОВИН - значительное снижение иммуноглобулинов2 или 3 основных изотипов у лиц обоего пола в сочетании с одним из нижеперечисленных признаков:

• дебют заболевания в возрасте старше 2 лет;

• отсутствие изогемагглютининов и/или низкий ответом на вакцинацию;

• исключение других причин агаммаглобулинемии.

Нарушена способность B-лимфоцитов дифференцироваться в плазматические клетки, развиваются дефекты антителообразования, повышенная склонность к инфекционным заболеваниям.

Синдром может проявляться в раннем детстве, в подростковом возрасте или у молодых людей.

**Данные лабораторных исследований.**Существенно снижены уровни IgG и IgA (примерно у 50% больных) и IgM (вплоть до невыявляемых количеств). Число B-лимфоцитов в крови соответствует норме или снижено. Число NK-клеток снижено.

Выработка специфических антител в ответ на иммунизацию снижена или отсутствует. Пролиферация лимфоцитов и образование ИЛ-2 под действием митогенов и антигенов значительно нарушены.

**Клиническая картина.**Синдромы:

-инфекционный: бактериальные инфекциидыхательных путей и околоносовых пазух. Возможно инфекционное поражение ЖКТ, проявляющееся диареей, стеатореей и мальабсорбцией (и соответственно потерей массы тела). Часто выявляют инфекции, вызванные *Giardialamblia, Pneumocystiscarinii*или вирусами семейства *Herpetoviridae.*Гнойные артриты, вызываемые микоплазмами и уреаплазмами. Проявлениями энтеровирусных инфекций могут быть энцефаломиелиты, полиемиелито- и дерматомиозитоподобный синдромы, поражения кожи и слизистых оболочек.

-аутоиммунный:(протекают тяжело и могут определять прогноз ОВИН) артрит, НЯК и болезнь Крона, склерозирующий холангит, мальабсорбция, СКВ, нефрит, миозит, аутоиммунное поражение лёгких в виде лимфоидного интерстициального пневмонита, нейтропения,тромбоцитопеническая пурпура, гемолитическая анемия, пернициозная анемия, тотальная алопеция, васкулит сетчатки, фотосенсибилизация.

-Повышена частота злокачественных новообразований**,** саркоидозоподобных гранулём и незлокачественной лимфопролиферации.

**Лечение.**

Заместительная терапия: препараты внутривенного иммуноглобулина вводят каждые 3-4 нед пожизненно.

**КОМБИНИРОВАННЫЕ ИД С ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫМ ДЕФЕКТОМ Т-ЛИМФОЦИТОВ**(ТКИН, Синдром ДиДжорджи, Синдром Гуда)

**Тяжёлая комбинированная иммунная недостаточность**

ТКИН (SCID*)*- группа синдромов, характеризующихся снижением уровня Т-лимфоцитов или полным их отсутствием и нарушением адаптивного иммунитета.Ретикулярнаядисгенезия, характеризующаяся нарушением созревания лимфоидных и миелоидных предшественников на ранних этапах: **нейтропения и T-B-NK-.**

**Варианты:** X-сцепленная ТКИН, недостаточность различных ферментов, генов рецепторов и пр.

**Данные лабораторных исследований:** лимфопения; лимфоциты неспособны пролиферировать в ответ на специфический антиген; снижение уровня иммуноглобулинов. На рентгенограмме грудной клетки отсутствует тень тимуса.

**Клиническая картина.** Диагноз становится ясен в первые 6 месяцев жизни, когда исчезают материнские IgG антитела. В клинической картине на первый план выходят тяжёлый инфекционный синдром**,**гипоплазия лимфоидной ткани и отставание в развитии.

-Инфекционный синдром: оральный кандидоз, хроническая диарея, пневмонией, лихорадкой,сепсисом бактериальной этиологии, вирусными инфекциями. Возбудители инфекций: бактерии, вирусы, грибки, условно-патогенные микроорганизмы *(Pneumocystiscarinii).*Пневмония часто бывает вызвана *P. carinii,*диарея - ротавирусами, *Campylobacter, Giardialamblia.*Нередко манифестирует вирусный гепатит. Характерно развитие регионарного или генерализованногоБЦЖита после вакцинации.

**Лечение:**

- трансплантация костного мозга-основное, иначе дети умирают на 1-м году жизни. -поддерживающая терапия: парентеральное питание, в/в Ig, назначение антибиотиков, противогрибковых и противовирусных препаратов. Важно как можно раньше распознать ТКИН, так как для них фатальна, например, иммунизация живыми вакцинами. Сразу после постановки диагноза таких детей нужно поместить в стерильный бокс.

**Синдром ДиДжорджи**

Дефект развития3 и 4 глоточных карманов. Выявляют гипоплазию или аплазию тимуса, гипоплазию паращитовидной железы, пороки сердца, дефицит T-лимфоцитов, вариабельные количества B-лимфоцитов.

**Данные лабораторных исследований.**Значительное уменьшение количества CD3+, CD4+ и CD8+ Т-клеток и резкое снижение их пролиферативной активности, индуцированной митогенами и антигенами.

**Клиническая картина.**

**-**гипоплазия или аплазией тимуса;

-рекуррентные, тяжело протекающие инфекционные заболевания**;**

-гипопаратиреоидизм (гипокальциемию и, как следствие, - тетанию, заметную на 1-2-й дни после рождения);

-пороки кровеносной системы (правый разворот дуги аорты, стеноз правого желудочка, дефекты в межжелудочковой и межпредсерднойперегородках, тетрадаФалло, атрезия или гипоплазия лёгочной артерии);

-впадину нёба; аномалии лицевого скелета (увеличенное расстояние между парными органами, челюсти уменьшенного размера, особенно нижняя, низко посаженные ушные раковины, короткий подносовой желобок).

-аномалии строения гортани, глотки, трахеи, внутреннего уха, пищевода; нарушение развития почек, ЦНС и другие пороки развития (полидактилия, отсутствие ногтей, атрезия ануса, анальные фистулы).

-Задержка речевого и психомоторного развития,

- аутоиммунные заболевания(цитопения, аутоиммунныйтиреоидит)

-злокачественным новообразованиям.

**Лечение.**

• Заместительная терапия препаратами внутривенного иммуноглобулина.

• Оправдана трансплантация эпителиальной ткани тимуса.

**Синдром Гуда - ПИД с поздними клиническими проявлениям** (тимома с наличием иммунодефицита) - редкий комбинированныйВ- и Т-клеточный ПИД взрослых.

Клинически - повышенная восприимчивость к бактериальным инфекциям и инкапсулированным микроорганизмам, оппортунистическим вирусным и грибковым инфекциям. Гипогаммаглобулинемия и сниженное число или отсутствие В-лимфоцитов. Пациенты подвергаются оперативному удалению тимомы и нуждаются в постоянной заместительной терапии внутривенным введением иммуноглобулинов.

Предполагается, что первичный дефект локализован на уровне костного мозга ("арест" пре-В-лимфоцитов, нарушение созревания эритроидных и миелоидных предшественников у ряда пациентов).

#### Клиническая картина.

Обычно диагностируется между 30 и 40 или 40 и 50 годами жизни.

Часто протекает бессимптомно, а тимома диагностируется случайно при рентгенографии грудной клетки. Синдромы:

-инфекционный: рецидивирующие легочные инфекции, вызванные инкапсулированными микроорганизмами, бактериальные инфекции мочевого тракта и кожные инфекции. Оппортунистические инфекции. В частности, цитомегаловирусный колит и ретинит, кандидоз слизистых оболочек и кожи, описаны оппортунистические инфекции, вызванные ВПГ, ВГ 3, 6, 8, пневмоцистные пневмонии, вызываемые Pneumocystiscarinii.

- диарея. У ряда пациентов с диареей идентифицируются следующие возбудители: инкапсулированные бактерии, Giardialamblia и цитомегаловирус. В большинстве случаев никаких патогенов выделить не удается.

- аутоиммунный: миастения, эритроцитарная аплазия, диабет, идиопатическая тромбоцитопения, анемия (апластическая, гемолитическая, пернициозная), лейкопения, тромбоцитопения.

**Лечение.**Наблюдение торакальными хирургами, постуральный дренаж и профилактическоелечении антибиотиками, а в ряде случаев ВВИГ.

Лечение тимомы - хирургическое, причем определяющим в долговременном прогнозе для пациента является полноценное удаление клеток тимомы. Третья и четвертая стадии заболевания требует проведения послеоперационной рентгенотерапии или комбинированной рентгенотерапии и химиотерапии.

**Синдром гипериммуноглобулинемии Е.**

Существенное повышение сывороточного IgE, повторные абсцессы кожи и подкожной клетчатки стафилококковой этиологии, пневмонии с формированием пневмоцеле, аномалиями строения лицевого скелета, атопического дерматита.

Молекулярно-генетическая природа не установлена. Предполагают, что дефекты затрагивают сигнальные молекулы цитокиновых рецепторов, возможно, связаны с нарушением функционирования субпопуляции Th17-клеток.

**Данные лабораторных исследований.**повышение уровня IgE в сыворотке, нарушение хемотаксиса нейтрофилов, дефект образования антител; снижение реакции ГЗТ на кандидин, дифтерийный и столбнячный анатоксины; ослабление пролиферативной активности Т-клеток в ответ на *Candida*и столбнячный анатоксин при сохранении ответа на митогены. Эозинофилия в периферической крови и жидкости кожных абсцессов.

**Клиническая картина.**

**-**Экзема.

-Характерные черты лица (широкая переносица, широкий курносый нос, асимметрия лицевого скелета, выступающий лоб, глубоко посаженные глаза, высокое нёбо).

-Выявляют аномалии развития скелета, сколиоз, повышенную подвижность суставов, склонность к переломам костей после незначительных травм, нарушение смены зубов.

-Инфекционный синдром: абсцессы кожи, подкожной клетчатки и лимфатических узлов. Пневмония развивается в более старшем возрасте (наиболее частые возбудители *S. aureus*и *H. influenzae),*часто формируется пневмоцеле, присоединяется инфекция, обусловленная *P. aeruginosa*и *A. fumigatus.*Пневмония может протекать без повышения температуры. Хронический кандидоз слизистых оболочек и ногтей развивается в 83% случаев.

**Лечение.**Пожизненная профилактическая антибактериальная и противогрибковая терапия.

**СИНДРОМЫ ПОЛОМОК ХРОМОСОМ**

(Атаксиятелеангиэктазия и синдром Ниймеген).

Дефекты репарации ДНК обусловливают такие как нарушения синтеза иммуноглобулинов, функции половых органов и нервной системы.

**Атаксия-телеангиэктазия** (**Синдром Луи-Бар).**

Симптомы атаксии можно обнаружить у ребёнка уже в возрасте 2-4 мес. Атаксия обусловлена прогрессирующей дегенерацией клеток Пуркинье в мозжечке. Телеангиэктазии на коже носа, ушных раковин, на конъюнктиве появляются несколько позже, к 3-6 годам. Часто на коже возникают пятна типа «кофе с молоком». Характерны гипоплазия тимуса, лимфатических узлов, селезёнки, миндалин. Иммунодефицит проявляется снижением выработки IgA, IgE, IgG2, IgG4. У 80% больных развивается соответствующая инфекционная клиническая симптоматика. Снижены количество и функциональная активность Т-клеток (в основном CD4+ Т-клеток). Общее число T-лимфоцитов у большинства пациентов нормальное. Необычайно высока частота новообразований (преимущественно лимфомы и карциномы), нередко приводящих к летальному исходу к 10-12 годам.

**Лечение**симптоматическое.

**Синдром Ниймеген**

Синдром Ниймеген проявляется микроцефалией, специфическими нарушениями лицевого скелета (скошенный лоб, выступающая средняя часть лица, длинный нос, гипоплазия нижней челюсти, монголоидный разрез глаз, эпикант, большие уши), отставанием физического развития, наличием пятен «кофе с молоком» на коже; клинодактилией и синдактилией, дисгенезией яичников и др.

-инфекционный синдром: заболевания дыхательных путей, ЛОР-органов и мочевыводящей системы.

- злокачественные новообразования, преимущественно В-клеточныелимфомы.

Выявляют различные формы дисгаммаглобулинемии, снижение CD4+ Т-клеток.

**Лечение.** Заместительная терапия ВВИГ.

**Синдром Вискотта-Олдрича**

Мутации гена, которые ассоциированы с аномальной экспрессией в нейтрофилах и T-лимфоцитах (CD4 и CD8) молекулы CD43 (лиганд для ICAM-1, выполняет антиадгезивную функцию).

**Данные лабораторных исследований.**Тромбоцитопения (менее 10% от нормы) обусловлена повышенным разрушением клеток.Уровень IgM в сыворотке снижен при повышении содержания IgA и IgE. Снижены титры изогемагглютининов, нарушено образование антител к полисахаридным антигенам пневмококка, стрептококка, кишечной палочки, сальмонеллы, а также противовирусных антител. В раннем возрасте количество лимфоцитов нормальное, после 6 лет -лимфопения (менее 1х109/л), снижение CD3+ и CD4+ Т-клеток. Снижается пролиферативный ответ Т-клеток на митогены и антигены, ослабляется ГЗТ. В селезёнке нормальные структуры герминативных центров и Т-клеточные зоны не выявляются.

**Клиническая картина.**Триада: тромбоцитопениея, экзема и рекуррентные инфекционные заболевания. Геморрагический синдром проявляется рано, уже в период новорождённости (петехиальная сыпь, кефалогематомы, кровотечения из пупочной ранки, кишечные кровотечения). Экзема проявляется с раннего возраста. С возрастом нарастают признаки иммунодефицита: бактериальные инфекционные заболевания ЛОР-органов, дыхательной системы, органов пищеварения, кожи; распространённая или генерализованная герпетическая инфекция *(Herpessimplex*и *Varicellazoster),*цитомегаловирусные, а также грибковые (кандидоз слизистых оболочек), реже оппортунистические инфекционные заболевания. У 70% больных выявляют аутоиммунные заболевания (гемолитическая анемия, нейтропения, артрит, кожный васкулит, неспецифический язвенный колит, церебральный васкулит, гломерулонефрит, аутоиммунная тромбоцитопения). У больных старше 5 лет повышена частота злокачественных новообразований(преимущественно опухоли лимфоидной ткани).

**Лечение.**

• Трансплантация аллогенного костного мозга или стволовых клеток

• Заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином.

• Для уменьшения геморрагического синдрома проводят спленэктомию.

**ДЕФЕКТЫ ФАГОЦИТОЗА**

(Хроническая гранулёматозная болезнь, Синдром Чедиака-Хигаси)

**Хроническая гранулёматозная болезнь**

Характеризуется нарушением функциональной активности фагоцитов (образования активных форм кислородных радикалов, внутриклеточного киллинга и фрагментации фагоцитированных патогенов), постоянными бактериальными и грибковыми инфекционными заболеваниями и развитием гранулёматозного воспаления. При гибели короткоживущих (несколько часов) нейтрофилов неубитые бактерии «вытекают» в очаг воспаления. Макрофаги - долгоживущие клетки, и их предшественники (моноциты) мигрируют в очаг в повышенных количествах (что приводит к формированию **гранулёмы),**фагоцитируют микроорганизмы, но не способны их убить.

**Данные лабораторных исследований.** Образование перекисных радикалов нейтрофилами резко снижено или отсутствует. На фоне инфекционных заболеваний характерны лейкоцитоз, нейтрофилёз, повышение СОЭ, анемия, гипергаммаглобулинемия.

**Клиническая картина.**Заболевание в большинстве случаев проявляется на первом году жизни инфекционным синдромом(инфекции внутри- и внеклеточными патогенами) и образованием гранулём. Наиболее типичны: поражение лёгких (рецидивирующие пневмонии, поражение прикорневых лимфатических узлов, абсцессы лёгких, гнойные плевриты), пищеварительного тракта, кожные абсцессы и лимфадениты. Наиболее частые возбудители - каталаза-позитивные микроорганизмы: *S. aureus, Aspergillusspp.,*кишечные грамотрицательные бактерии *(E. coli, Salmonellaspp., Serratiamarcescens),*реже - *Burkholderiacepacia*и *Nocardiafarcinica.*Характерно развитие печёночных и поддиафрагмальных абсцессов, остеомиелитов, параректальных абсцессов, сепсиса.

Самое тяжёлое, жизнеугрожающее инфекционное осложнение - аспергиллёз, который может протекать в виде диффузного поражения лёгких и других органов (жировой клетчатки, головного мозга, костей, суставов, эндокарда). У больных хронической гранулёматозной болезнью после вакцинации БЦЖ часто развивается вакциноассоциированная инфекция, вовлекающая регионарные лимфатические узлы. Микобактериальное поражение у больных хронической гранулёматозной болезнью может иметь как лёгочную, так и внелёгочную локализацию и носит затяжное течение. Характерно отставание в физическом развитии.

**Лечение.**

• Противомикробная терапия: профилактическое постоянное;

• Для лечения тяжёлых инфекционных осложнений возможно использование гранулоцитарной массы, высоких доз ИФНγ и G-CSF.

• Трансплантация костного мозга или трансплантация клеток пуповинной крови успешна в раннем возрасте.

**Синдром Чедиака-Хигаси**

Аутосомно-рецессивный синдром, характеризующимся нарушением лизиса фагоцитированных бактерий, в результате чего развиваются рецидивирующие бактериальные респираторные и прочие инфекции, также отмечается альбинизм кожи и глаз.

Он наследуется по аутосомно-рецессивному типу. В нейтрофилах и других клетках (меланоцитах, шванновских клетках) формируются огромные лизосомальные гранулы, которые не могут слиться с фагосомами, поэтому поглощенные бактерии не лизируются.

Клинические проявления включают альбинизм глаз и кожи, восприимчивость к респираторным и другим инфекциям. У 80% пациентов отмечается острое развитие заболевания с повышением температуры, желтухой, гепатоспленомегалией, лимфаденопатией, панцитопенией, геморрагическим диатезом и неврологическими изменениями. Острое развитие заболевания при синдроме Чедиака – Хигаси обычно фатально в течение 30 мес.

## Диагноз

Генетические тесты.

Обычно наблюдается нейтропения, снижение естественнойцитотоксичности клеток-киллеров, и гипергаммаглобулинемия. В мазках периферической крови – гигантские гранулы в нейтрофилах и других клетках; мазки костного мозга - гигантские включения в клетках-предшественниках лейкоцитов.

## Лечение

* Поддерживающая терапия с использованием антибиотиков, γ-интерферона, в некоторых случаях кортикостероидов
* Пересадка костного мозга

Пульс-терапия кортикостероидами и спленэктомия иногда вызывают кратковременное ремиссии. Тем не менее, большинство пациентов возрастом до 7 лет умирают от инфекций, если не будет проведена трансплантация костного мозга.

**ДЕФЕКТЫ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА**

**Болезни с дефицитом компонентов комплемента**

**Наследственный ангионевротический отек (НАО).**

Мутация гена *C1inh*приводит к дефициту ингибитораC1inh (ингибитор C1-эстеразы), в гетерозиготном состоянии проявляется фенотипом, известным как НАО.

НАО – это аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся эпизодами рецидивирующих отеков различной локализации. Атаки могут быть спровоцированы триггерами, такими как хирургическое вмешательство, стоматологические манипуляции, стресс, различные ушибы. Основной причиной заболевания является снижение функции белка, ингибирующего С1-эстеразу. Как следствие – неконтролируемая активация ряда белковых каскадов в сыворотке крови, главным образом классический путь активации комплемента и брадикининового каскада. Симптомы заболевания обычно дебютируют в первые два десятилетия жизни.

**Клиническая картина.**Рецидивирующие отеки различной локализации. Особенности отека: отек бледный, плотный (при надавливании не образуется ямка), незудящийся, не сопровождается крапивницей.

**Лечение** НАО можно разделить на лечение приступов (лечение по необходимости) и профилактическое лечение (краткосрочное и долгосрочное).

Применяют препараты С1-ингибитора; антагонисты брадикининовых рецепторов 2 типа;свежезамороженную или восстановленную после лиофилизации плазму; ингибиторы фибринолиза(аминокапроновую и  транексамовую кислоты); андрогены.

Антигистаминные препараты и ГКС неэффективны.