

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ РОДСТВЕННИКОВ ПЕРВОЙ ЛИНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЁННЫМ АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИМ ОТЁКОМ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

*Гурьянова И.Е.¹, Овсяник И.В.², Полякова Е.А.¹,
Скоповец Е.Я.¹, Белевцев М.В.¹*

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»,

²РОО «Помощь пациентам с наследственным ангиоотёком»

Минск, Гродно, Беларусь

guryanovairina85@gmail.com

Публикация посвящена актуальным вопросам ранней диагностики врождённого ангионевротического отёка (ВАО). Авторами проведено генетическое тестирование 78-ми бессимптомным кровным родственникам первой линии пациентов с ВАО. В ходе исследования 20-ти пациентам (19-ть пациентов в возрасте до 18 лет и 1 пациент в возрасте 63 лет) из 14 неродственных семей, ВАО был диагностирован на доклинической стадии. Публикация акцентирует внимание, что при выявлении ВАО в семье, необходимо обследовать всех кровных родственников первой степени, даже бессимптомных, ввиду повышенного риска наследования ВАО.

Ключевые слова: *врождённый ангионевротический отёк; генетическое тестирование; ген SERPING1; доклинический.*

GENETIC SCREENING OF FIRST-DEGREE BLOOD RELATIVES OF PATIENTS WITH HEREDITARY ANGIOEDEMA IN THE REPUBLIC OF BELARUS

*Guryanova I.E.¹, Ausianik I.V.², Polyakova E.A.¹,
Skapavets K.Ya.¹, Belevtsev M.V.¹.*

¹Belarussian research center for pediatric oncology, hematology and immunology,

²Belarussian National Public Organization "HAE Patients Care"

Minsk, Gomel, Belarus

The publication is devoted to topical issues of early diagnosis of hereditary angioedema (HAE). The authors performed genetic testing of 78 asymptomatic first-degree blood relatives of patients with HAE. Due to genetic testing, 20 patients from 14 unrelated families were diagnosed before their first attacks (19 patients were under the age of 18 years and one patient - aged 63 years). The publication focuses the attention that it is necessary to examine all first-degree blood relatives of patients with HAE patients, even asymptomatic ones, due to the increased risk for having the disease.

Key words: *hereditary angioedema; genetic testing; SERPING1 gene; symptom-free.*

Врождённый ангионевротический отёк (ВАО) – орфанное генетическое заболевание, характеризующееся рецидивирующими отёками в различных частях тела, включая конечности, лицо и гортань [1]. У пациентов также могут возникать приступы абдоминальной боли, тошноты и рвоты, вызванные растяжением стенок кишечника; при отёке мозговых оболочек пациент может

испытывать сильную головную боль [2]. Медиатором ВАО является брадикинин, следовательно, отёки не имеют терапевтического ответа на антигистаминные препараты и кортикостероиды [1]. ВАО характеризуется гетерогенностью клинических проявлений и возрастом манифестации. Даже среди членов одной семьи ВАО может у кого-то дебютировать в возрасте 1 года или же 14 лет, а у кого-то и в возрасте 40 лет. Но, как правило, ко второму десятилетию жизни у большинства пациентов симптомы ВАО уже проявляются [3].

Цель работы – провести генетический скрининг родственников первой линии пациентов с врождённым ангионевротическим отёком в Республике Беларусь.

Материалы и методы. В исследование включено 78 (37 мужского пола, 41 женского) бессимптомных кровных родственников пациентов с генетически подтверждённым ВАО. Детектирование наличия или отсутствия семейного генетического нарушения в гене *SERPING1* выполняли с использованием ДНК, выделенной из клеток периферической крови, методом капиллярного секвенирования по Сэнгеру на генетическом анализаторе 3500 (Applied Biosystems, США). Визуализацию результатов проводили при помощи специализированного программного обеспечения Sequencing Analysis 5.2 (Applied Biosystems, США) и BioEdit (Bioedit Ltd, США). Информированное согласие было получено у каждого субъекта и/или их официальных опекунов до включения в исследование.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст \pm стандартное отклонение (SD) в исследуемой группе бессимптомных кровных родственников составил 18,75 \pm 17,33 лет (диапазон: 1 день – 72 года). Генетический скрининг не выявил отличий от референсной последовательности для 58 образцов ДНК. Средний возраст \pm SD родственников без семейной мутации в фрагменте необходимого региона геномной ДНК составил 21,29 \pm 17,86 лет (диапазон: 1 день – 72 года).

Для 20-ти бессимптомных кровных родственников наличие семейной мутации было подтверждено, таким образом ВАО им был диагностирован на доклинической стадии. 12 пациентов мужского пола и 8 женского. Средний возраст \pm SD составил 11,38 \pm 13,55 лет (диапазон: 4 месяца – 63 года). Примечательным явилось то, что возраст одного пациента, на момент выполнения исследования, составил 63 года (ID 089). Возраст остальных 19-ти пациентов был в диапазоне от 4 месяцев до 17 лет. В течение года после постановки диагноза, у троих пациентов произошла манифестация ВАО. Возраст пациентов на момент первых атак составил 7, 12 и 15 лет.

Со слов пациента ID 089, в семье у 8-ми человек присутствуют рецидивирующие ангионевротические отёки (трое из которых обращались за консультацией в ГУ «РНПЦ ДОГИ» и диагноз им был подтверждён генетически), никаких схожих симптомов у себя не отмечает. Мы выполнили генетическое исследование двух бессимптомных кровных родственников первой линии пациента ID 089, сына 1981 года рождения и внучки 2016 года рождения, которое показало, что ВАО им не передалось.

Заключение. Генетическая диагностика имеет важное значение и позволяет не только поставить точный диагноз пациентам с клиническими

проявлениями ВАО, но и диагностировать на доклинической стадии. При выявлении ВАО в семье, всем кровным родственникам первой степени рекомендовано проверять на наличие или отсутствие семейной мутации, ввиду повышенного риска наследования ВАО. Последствия поздней диагностики могут быть крайне опасны, поскольку при первой атаке применение адекватной терапии зачастую происходит не сразу, что повышает риск развития более тяжелой формы отёка и смерти.

Список литературы

1. Cicardi, M. Angioedema due to bradykinin dysregulation / M. Cicardi, B. L. Zuraw // *The J. of Allergy and Clin. Immunol. In Pract.* – 2018. – Vol. 6, № 4. – P. 1132–1141.
2. Piñero-Saavedra, M. The genetics of hereditary angioedema: a review / M. Piñero-Saavedra, T. Gonzalez-Quevedo // *J. of Rare Dis. Res. & Treat.* – 2017. – Vol. 2, № 4. – P. 14–19.
3. Improvement in diagnostic delays over time in patients with hereditary angioedema: findings from the Icatibant Outcome Survey / A. Zanichelli [et al.] // *Clin. and Transl. Allergy.* – 2018. – Vol. 8. – DOI: 10.1186/s13601-018-0229-4.