



## Программа генотипирования больных

Наследственным ангионевротическим отеком (НАО)



**Наследственный ангионевротический отек (НАО)** встречается с частотой 1 : 50 000 населения. Заболевание проявляется рецидивирующими отеками кожи «без ямок» любой части тела и ангиоотеками слизистых оболочек разной локализации (чаще брюшной полости, желудочно-кишечного тракта, гортани, глотки, гениталий), а также осложнениями в виде абдоминальной боли и рвоты, периферической нейропатии, асфиксии. НАО значительно ухудшает качество жизни больного и нередко приводит к жизнеугрожающим состояниям и смерти.

Патофизиология возникновения НАО и аллергических отеков в корне отличается, поэтому терапия, применяемая при аллергических отеках, совершенно не эффективна для купирования приступов НАО. В некоторых случаях создается ложное мнение, что анти-аллергенные препараты эффективны так же и в случае отёков НАО, поскольку приступы НАО могут спонтанно (сами по себе) ослабляться или проходить в течении какого-то промежутка времени. В основе патогенеза НАО лежит избыточное влияние брадикинина, который как паракринный гормон через брадикининовые рецепторы В2 на поверхности эндотелиоцитов запускает локальное патологическое расширение периферических кровеносных сосудов, что приводит к увеличению проницаемости капилляров и выходу плазмы крови в окружающие ткани. В норме продукция брадикинина происходит в результате расщепления высокомолекулярного кининогена плазменным калликреином, который активируется в свою очередь активным фактором XII Хагемана (XIIa). Поэтому для эффективного патогенетического купирования обострения наследственных ангиоотечек применяются синтетические блокаторы В2-рецепторов и антагонисты калликреина.

Наиболее специфичным клинико-лабораторным тестом для диагностики НАО является биохимическое исследование концентрации и функциональной активности ингибитора компонента С1 системы комплемента (С1-ингибитора). Выявление изменений в биохимических показателях крови наблюдается в 89-92% случаев НАО и позволяет диагностировать НАО типа I со сниженной концентрацией сывороточного С1-ингибитора и тип II со сниженной активностью при нормальной концентрации С1-ингибитора. В 8-11% случаев выявляется III

тип НАО с нормальными показателями сывороточного С1-ингибитора. Молекулярно-генетический анализ НАО на сегодняшний день позволяет выявлять до 91% случаев НАО как I и II типа, так и III типа с точным определением молекулярной причины заболевания и проводится с целью подтверждающей, дифференциальной, досимптомной и пренатальной диагностики НАО.

Рисунок 1. Вклад отдельных генетических форм в заболеваемость НАО.



Известны четыре гена, мутации в которых приводят к НАО (Рисунок 1).

Недостаточность С1-ингибитора обусловлена патогенными мутациями в кодирующем данный белок гене **SERPING1** (OMIM#106100). Описано более 500 мутаций в данном гене, которые обнаруживаются преимущественно в гетерозиготном состоянии у 95% пациентов с клиническими и биохимическими признаками НАО типа I и II. В гене **SERPING1** в 11% случаев выявляются протяженные делеции, не регистрируемые методами секвенирования. Среди пациентов с НАО без дефицита С1-ингибитора 25% случаев обусловлены гетерозиготными мутациями в гене **F12**, кодирующем фактор XII Хагемана (OMIM#610618). Все выявленные при НАО мутации гена **F12** локализируются в экзоне 9, и у более чем 85% пациентов выявлена мутация с.983C>A (р.Thr328Lys). Мутации в гене **F12** приводят к эстрогензависимой форме с преимущественной заболеваемостью лиц женского пола: пенетрантность заболевания женщин – 86,1%, мужчин – 4%. В 2017-2018 гг. были открыты 2 новых гена, ответственных за НАО с нормальным С1-ингибитором. В гене **PLG** одна вероятно патогенная мутация с.9886A>G (р.Lys3300Glu) встречается в 22% пациентов с НАО с нормальным С1-ингибитором. В гене **ANGPT1** выявлена вероятно патогенная миссенс-мутация в одной большой семье с НАО.

## Программа безвозмездного генотипирования

- Поиск мутаций в гене C1NH (SERPING1) методом секвенирования по Сэнгеру всей мРНК-кодирующей последовательности (экзонов 1-8) и области экзон-интронных соединений.
- Поиск крупных делеций/дупликаций в гене C1NH (SERPING1) методом количественной MLPA.
- Поиск частых мутаций в генах F12 (с.983C>A - р.Thr328Lys и с.983C>G - р.Thr328Arg) и PLG (с.9886A>G - р.Lys3300Glu) методом аллельспецифичной MLPA.
- Поиск мутаций в экзонах 9-10 гена F12 методом секвенирования по Сэнгеру. Все исследования проводятся последовательно до выявления молекулярной причины НАО. Объем и последовательность исследований определяется сотрудниками лаборатории на основе заполненных данных в направлении на проведение генетического исследования.

### Для проведения генотипирования необходимо предоставить:

- Биоматериал пациентов, для которых необходимо провести генотипирование (в соответствии с приложением 1). В семейных случаях НАО исследование назначается сначала для члена семьи с самыми типичными признаками НАО, даже если для самого пациента молекулярная верификация диагноза не нужна. Если мутация обнаружена, назначается анализ для других членов семьи на поиск выявленной в данной семье мутации у родственника. Если мутация не обнаружена, целесообразно назначать генетический анализ другому члену семьи с НАО, поскольку нередки случаи, когда у членов одной семьи наблюдаются отеки разного типа.
- Направление на проведение генетического исследования, заполненное полностью (Приложение 2). Информация в направлении на проведение генетического исследования должна быть максимально полной и точной. Зачастую от этого зависит информативность и эффективность генетического анализа, поскольку в лаборатории применяется руководство американского общества медицинской генетики по

интерпретации результатов генетического анализа, в соответствии с требованиями которых учитывается в том числе клиническая информация о пациенте и его семейный анамнез.

- подписанное информированного согласия пациента на медицинское вмешательство и генетическое обследование (приложение 3) и добровольное информированное согласие на обработку персональных данных (приложение 4). Так же действующее информированное согласие можно скачать на сайте [www.med-gen.ru](http://www.med-gen.ru) в разделе «Бесплатные медицинские услуги».

Все исследования проводятся последовательно до выявления молекулярной причины НАО. Объем и последовательность исследований определяется сотрудниками лаборатории на основе заполненных данных в направлении на проведение генетического исследования. формирование болезней обмена с поражением печени (Панель "НБО с поражением печени, гликогенозы").

### **Приложение 1 Правила забора биологического материала**

- Минимум 2 мл цельной венозной крови в пробирке с ЭДТА (не с гепарином!). Кровь не замораживать! хранить и транспортировать можно до 2-х недель при +2-+4°C (в холодильнике или термосе с хладагентами).
- Ворсины хориона или другой биопсийный материал в физрастворе или культуральной среде (не с гепарином, формалином или парафином!). Для транспортировки более 1 сут. ворсины хориона должны быть очищены специалистами под микроскопом от материнских тканей и транспортироваться в термосе с хладагентами.
- Амниотическая жидкость. Для транспортировки более 1 сут. - в термосе с хладагентами.
- Высушенный материал (пятна крови на фильтре/марле, букальный эпителий на ватных зондах), а также замороженная долго хранившаяся кровь не пригодны для поиска крупных делеций/дупликаций в гене C1NH.



МИНОБРНАУКИ РОССИИ  
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»  
(ФГБНУ «МГНЦ»)

Москворечье ул., 1, Москва, 115522

Тел. (499) 612-86-07, факс (499) 324-07-02, www.med-gen.ru, e-mail: mgnc@med-gen.ru  
ОКПО 01897311, ОГРН 1027739609480, ИНН/КПП 7724181700/772401001

Направление на проведение генетического исследования  
лабораторию ДНК-диагностики ФГБНУ «МГНЦ»

В

Вид биоматериала и дата забора: \_\_\_\_\_

ФИО, дата рождения пациента \_\_\_\_\_

дом. адрес, телефон, e-mail \_\_\_\_\_

Клинические проявления НАО у пациента (отметить галочками):

- |                                |   |   |   |   |
|--------------------------------|---|---|---|---|
| <input type="checkbox"/> отеки | <input type="checkbox"/> боль в<br>животе, диарея,<br>рвота | <input type="checkbox"/> периферическая<br>нейропатия | <input type="checkbox"/> дефицит<br>сывороточного С1-<br>ингибитора | <input type="checkbox"/> нет<br>признаков НАО |
|--------------------------------|---|---|---|---|

Биохимические показатели сывороточного С1-ингибитора пациента (с референсными значениями  
лаборатории): \_\_\_\_\_

Направляется для проведения исследования по пунктам преискуранта (отметить галочками):

- 4.76.10 Поиск мутаций в гене С1NH
- 4.5.17 Поиск крупных делеций/дупликаций в гене С1NH
- 4.2.55 Поиск частых мутаций в генах F12 и PLG
- 4.75.33 Поиск мутаций в экзонах 9-10 гена F12
- 4.3.45 Поиск выявленной в данной семье мутации у родственника

Члены семьи/родственники с ангиоотеками: \_\_\_\_\_

Направляемые одновременно с пациентом или генетически обследованные ранее родственники пациента (ФИО, дата  
рождения, родственное отношение к пациенту):

- 1) \_\_\_\_\_
- 2) \_\_\_\_\_
- 3) \_\_\_\_\_
- 4) \_\_\_\_\_
- 5) \_\_\_\_\_

Название организации \_\_\_\_\_

Врач (ФИО, телефон, e-mail) \_\_\_\_\_

Дата поступления материала в МГНЦ «\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

## Приложение 3

### ИНФОРМИРОВАННОЕ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ НА МЕДИЦИНСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО И ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Я \_\_\_\_\_ д/рожд. \_\_\_\_\_  
(фамилия, имя, отчество)

зарегистрированный по адресу: \_\_\_\_\_  
(адрес места жительства)

приказом Минздравсоцразвития России от 23.04.2012 г. N 390н (далее - Перечень):

1.Опрос, в том числе выявление жалоб, сбор анамнеза, проведение генеалогического исследования, предоставление необходимой медицинской документации, фото и видеоматериалов. 2.Осмотр, в том числе пальпация, перкуссия, аускультация, риноскопия, фарингоскопия, непрямая ларингоскопия, вагинальное исследование (для женщин), ректальное исследование. 3.Антропометрические исследования. 4.Термометрия. 5.Тонометрия. 6.Неинвазивные исследования органа зрения и зрительных функций. 7.Неинвазивные исследования органа слуха и слуховых функций. 8.Исследование функций нервной системы (чувствительной и двигательной сферы). 9.Лабораторные методы обследования, в том числе клинические, биохимические, бактериологические, вирусологические, иммунологические, генетические (со взятием различного биологического материала). 10. Функциональные методы обследования, в том числе ультразвуковое исследование, электрокардиография, суточное мониторирование артериального давления, суточное мониторирование электрокардиограммы, спирография, пневмотахометрия, пикфлоуметрия, рэоэнцефалография, электроэнцефалография, кардиотокография (для беременных). 11. Рентгенологические методы обследования, в том числе флюорография (для лиц старше 15 лет) и рентгенография, ультразвуковые исследования, доплерографические исследования. 12. Введение лекарственных препаратов по назначению врача, в том числе внутримышечно, внутривенно, подкожно, внутрикожно. 13. Медицинский массаж. 14. Лечебная физкультура, для получения первичной медико-санитарной помощи, проведение генетического исследование образца биологического материала в федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Медико-генетический научный центр» (ФГБНУ «МГНЦ»)

Мне \_\_\_\_\_  
(Фамилия, имя, отчество, дата рождения)

Моему ребенку (детям)/опекаемому лицу (лицам) \_\_\_\_\_  
(Фамилия, имя, отчество, дата рождения)

\_\_\_\_\_ (Фамилия, имя, отчество, дата рождения)

\_\_\_\_\_ (Фамилия, имя, отчество, дата рождения)

С целью \_\_\_\_\_

Я получил (а) от медицинского работника информацию о генетическом исследовании, в том числе о цели исследования, его информативности, вероятности получения правильного результата и возможных последствия исследования (в том числе, о рисках и возможности практического использование результатов) для меня, моего ребенка (опекаемого лица) и понял(а) ее содержание. По необходимости проведения исследования (хромосомный микроматричный анализ, выделение ДНК из парафиновых блоков и т.д.) Оператор передает образец биоматериала в другое медицинское, научно-исследовательское, образовательное учреждение с сохранением конфиденциальности персональных данных.

Я в доступной для меня форме получил (а) разъяснения о том, что я имею право отказаться от одного или нескольких видов медицинских вмешательств, в том числе включенных в

Перечень, или потребовать его (их) прекращения, а также о возможных последствиях моего отказа от вышеуказанных видов медицинских вмешательств, в том числе включенных в Перечень. Я проинформирован в соответствии с пунктом 9 статьи 21 Федерального закона от 21 ноября 2011 г № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» о возможном участии специалистов, обучающихся в ФГБНУ «МГНЦ» в рамках программы практической подготовки обучающихся по профессиональным образовательным программам медицинского образования, в оказании мне (моему ребенку либо опекаемому лицу) медицинской помощи, и о моем праве отказаться от участия обучающихся специалистов в оказании медицинской помощи мне (моему ребенку либо опекаемому лицу). Я даю свое согласие на участие специалистов, обучающихся в ФГБНУ «МГНЦ» в рамках программы практической подготовки врачей- генетиков в оказании мне/моему ребенку (опекаемому лицу) медицинской помощи.

Я имел (а) возможность задать все интересующие меня вопросы и получил (а) удовлетворившие меня ответы. У меня было достаточно времени для принятия решения. Подписывая данный документ, я соглашаюсь на то, что генетическое исследование будет выполнено в ФГБНУ «МГНЦ» (115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1).

**Я понимаю**, что во время вмешательства или после него могут появиться непредвиденные ранее неблагоприятные обстоятельства, а также могут возникнуть осложнения. При этом медицинские работники делают все возможное для предотвращения возможных осложнений в соответствии с действующими порядками и стандартами оказания медицинской помощи.

**Я предупрежден**, что невыполнение в полном объеме всех рекомендаций медицинского работника может быть причиной осложнений и неблагоприятных последствий медицинского вмешательства.

Я согласен (вычеркнуть ненужное):

- получить информацию о результатах генетического исследования;
- на хранение образца моего биологического материала (образца моего ребенка) в биобанке ФГБНУ «МГНЦ»;
- на предоставление результатов исследования (подчеркнуть): {} только мне {} моему лечащему врачу
- на передачу информации о состоянии моего здоровья (моего ребенка либо опекаемого лица) следующим лицам:

---

(Фамилия, имя, отчество, дата рождения)

---

(Фамилия, имя, отчество, дата рождения)

- на использование результатов генетического исследования моих (моего ребенка либо опекаемое лицо) в исследовательских или образовательных целях (в том числе в научных публикациях), при условии, что *это не приведет к раскрытию личной информации обо мне или моем ребенке либо опекаемом лице*;

- на предоставление дополнительной информации и уточнения данных медицинскими работниками ФГБНУ «МГНЦ»;

**Я могу изменить свое мнение по одному или всем пунктам в любое время и отозвать согласие** путем направления в адрес ФГБНУ «МГНЦ» соответствующего письменного документа по почте, либо по электронной почте [mgnc@med-gen.ru](mailto:mgnc@med-gen.ru), либо путем вручения его лично представителю ФГБНУ «МГНЦ».

Фамилия, Имя, Отчество \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ (подпись)

Телефон \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_

Я разъяснил условия проведения исследования пациенту (его законному представителю) и ответил на все заданные.

Медицинский работник

---

(должность/Фамилия И.О./подпись)

дата оформления « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.



**ДОБРОВОЛЬНОЕ ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ  
на обработку персональных данных**

Я, \_\_\_\_\_ д/рожд. \_\_\_\_\_  
(Фамилия, имя, отчество) паспорт серия \_\_\_\_\_ номер \_\_\_\_\_, кем и когда  
выдан, \_\_\_\_\_ код \_\_\_\_\_ подразделения \_\_\_\_\_,  
проживающий(ая) по адресу: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ в соответствии с требованиями статьи 9 Федерального закона "О персональных данных" от 27.07.2006 N 152 - ФЗ, статьи 13 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в РФ" ДАЮ ДОБРОВОЛЬНОЕ СОГЛАСИЕ на обработку Федеральным государственным бюджетным научным учреждением «Медико-генетический научный центр» (115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1) (далее - Оператор) моих персональных данных, персональных данных моего ребенка (опекаемого лица) (ненужное зачеркнуть) \_\_\_\_\_

(Фамилия, имя, отчество),

включающих: фамилию, имя, отчество, пол, дату рождения, адрес места жительства, контактные телефоны, реквизиты паспорта (документа удостоверения личности, в том числе свидетельства о рождении), реквизиты полиса ОМС/ДМС, страховой номер индивидуального лицевого счета в Пенсионном фонде России (СНИЛС), место работы, учебы, данные о состоянии здоровья, заболеваниях, случаях обращения за медицинской помощью и другую информацию (фотографии и видеоматериалы, СМИ) - в медико-профилактических целях, в целях установления медицинского диагноза и оказания медицинской помощи (медицинских услуг по договору), осуществления иных, связанных с этим мероприятий, а также в целях организации внутреннего учета Оператора. в процессе оказания Оператором мне/ моему ребенку (опекаемому лицу) медицинской помощи (медицинских услуг по договору).

Я ПРЕДОСТАВЛЯЮ ПРАВО медицинским работникам (врачам, среднему медицинскому персоналу) передавать мои персональные данные/персональные данные моего ребенка либо опекаемого лица, в том числе составляющие врачебную тайну, другим должностным лицам Оператора в интересах обследования, лечения и внутреннего учета Оператора. Передача персональных данных иным лицам или иное их разглашение может осуществляться только с моего письменного согласия. Я ПРЕДОСТАВЛЯЮ ОПЕРАТОРУ ПРАВО ОСУЩЕСТВЛЯТЬ все действия с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, обновление, изменение, использование, передачу (в страховую медицинскую организацию, организацию - заказчика медицинских услуг в рамках заключенных договоров), обезличивание, блокирование, уничтожение. ОПЕРАТОР ИМЕЕТ ПРАВО обрабатывать персональные данные посредством внесения их в электронную базу данных, включения в списки (реестры) и отчетные формы, предусмотренные документами, регламентирующими предоставление отчетных данных (документов) по договору ОМС/ДМС, договору оказания платных медицинских услуг; осуществлять обмен (прием и передачу) персональными данными со страховой медицинской организацией, организацией - заказчиком медицинских услуг, договору оказания платных медицинских услуг с использованием электронных носителей информации, по каналам связи и (или) документов на бумажных носителях, с соблюдением мер, обеспечивающих их защиту от несанкционированного доступа, без специального уведомления меня об этом, при условии, что их прием и обработка будут осуществляться лицом, обязанным сохранять профессиональную (служебную) тайну. ОПЕРАТОР ВПРАВЕ ОСУЩЕСТВЛЯТЬ следующие способы обработки персональных данных: на бумажных носителях, в информационных системах персональных данных с использованием и без использования средств автоматизации, а также смешанным способом.

Я уведомлен, что при передаче биологического материала в другое медицинское, научно-исследовательское, образовательное учреждение для проведения исследования конфиденциальность персональных данных сохраняется.

Я ДАЮ СОГЛАСИЕ / НЕ ДАЮ СОГЛАСИЕ (ненужное зачеркнуть) Оператору на использование персональных данных в целях информирования меня с помощью средств связи путем пересылки мне SMS-сообщений:

напоминание о записи на прием к специалисту или исследование (на указанный мной номер мобильного телефона), на пересылку информации о состоянии здоровья (результатах обследования и др.) через незащищенные каналы связи (электронная почта), для чего собственноручно пишу адрес электронной почты и телефон, на который разрешаю высылать данные о состоянии здоровья и иные сведения:

E-mail: \_\_\_\_\_ Телефон \_\_\_\_\_

НАСТОЯЩЕЕ СОГЛАСИЕ действует бессрочно, и может быть отозвано мною путем направления в адрес Оператора соответствующего письменного документа (по почте заказным письмом с уведомлением о вручении) либо путем вручения лично под расписку представителю Оператора.

Подпись \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / Дата: « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г.  
( \_\_\_\_\_ (Фамилия И.О.)

Сведения в электронную базу данных внесены:

**Оператор:**

\_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ /  
(должность, Фамилия И.О.) \_\_\_\_\_ подпись



**МИНОБРНАУКИ РОССИИ**

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР»  
(ФГБНУ «МГНЦ»)**

**Москворечье ул., 1, Москва, 115522**

**Тел. (495) 111-03-03, [www.med-gen.ru](http://www.med-gen.ru), e-mail: [registratura@med-gen.ru](mailto:registratura@med-gen.ru)**



**МГНЦ**

**медико-генетический научный центр**