

# Генетические аспекты гемофилии

Никитина Н.В.

ГБУЗ СО «Клинико-диагностический  
центр «Охрана здоровья матери и  
ребенка»

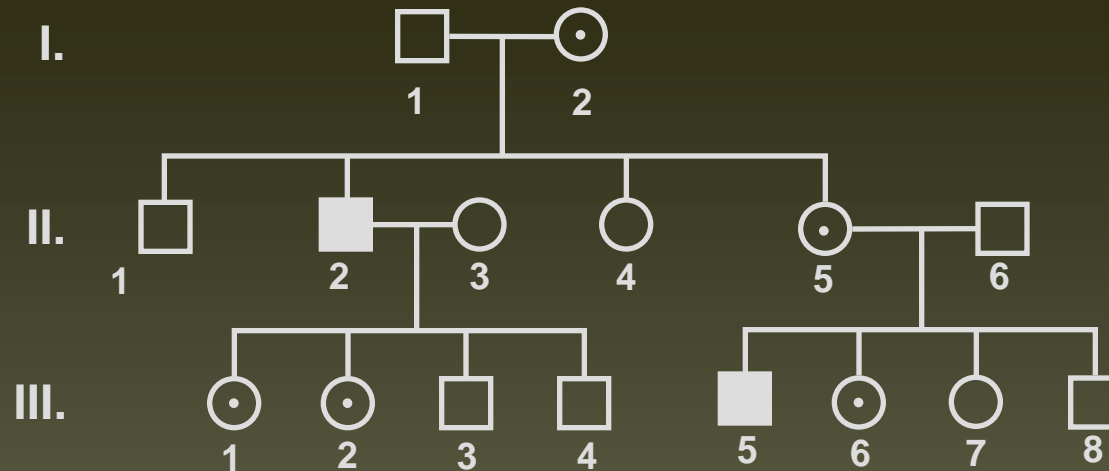
26 мая 2010, г.Екатеринбург



# Регистр врожденной и наследственной патологии

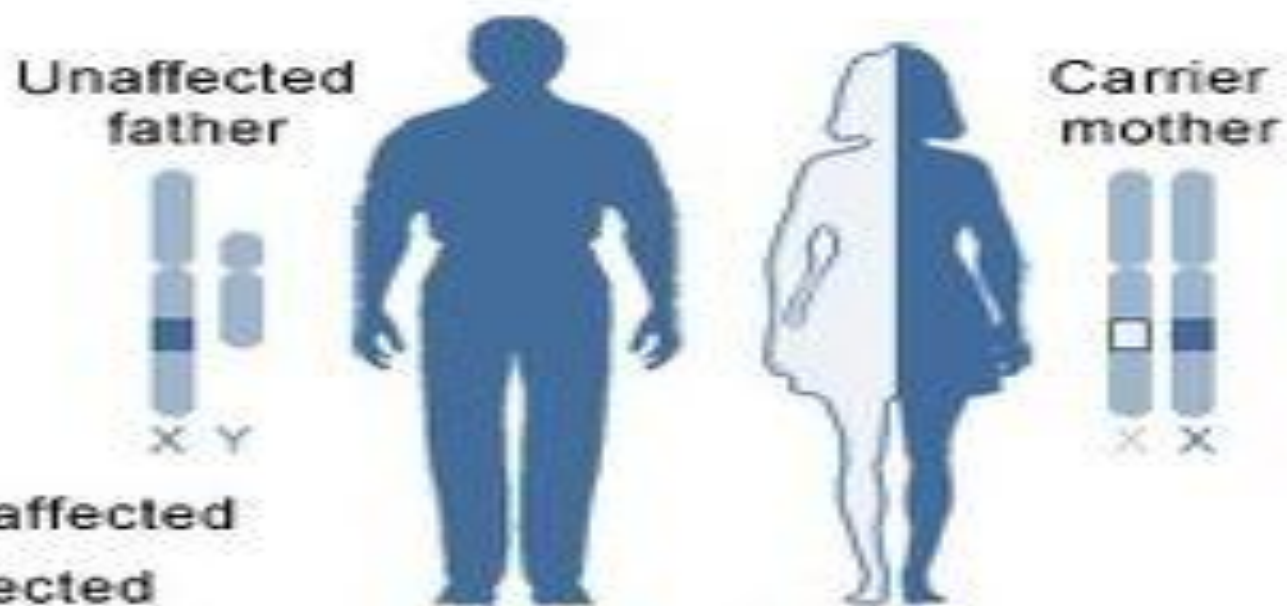
- ◆ Гемофилия А 210
- ◆ Гемофилия В 30
- ◆ Гемофилия С 2
- ◆ Болезнь Виллебранда 27
  
- ◆ Консультированы в центре 133 семьи(данные на май 2010г.)

# Наследование, сцепленное с X-хромосомой (рецессивные гены)



1. Практически все больные мужского пола
2. Заболевание чаще всего наследуется от здоровой матери - гетерозиготной носительницы патологического гена
3. Больные отцы никогда не передают заболевание своим сыновьям, но все их дочери являются носительницами гена
4. Женщины носительницы передают заболевание в среднем половине своих сыновей; все их дочери здоровы, но половина из них являются носительницами гена

# X-linked recessive, carrier mother



Unaffected  
 Affected  
 Carrier



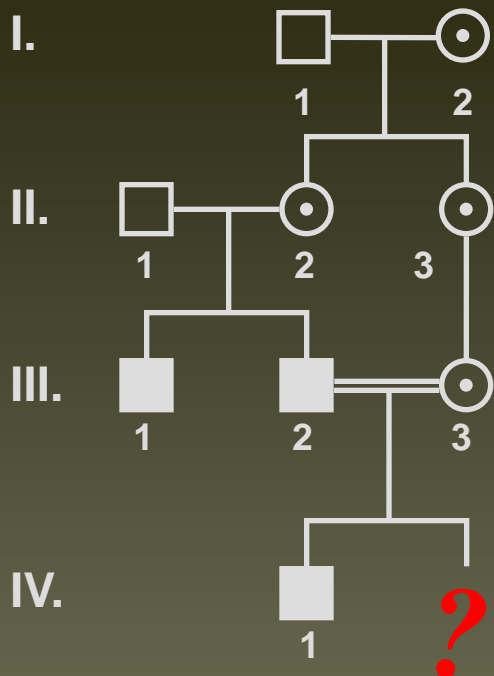
# Родословная с гемофилией



## Определение генотипов консультирующихся

- Генотип I-2  $Xx$  (носительница мутантного гена), поскольку она родила двух больных сыновей
- Генотип II-3 (ее дочери) невозможно определить однозначно, если только у нее не появится собственный больной сын. Вероятность носительства  $Xx$  для нее равна  $\frac{1}{2}$ , как и вероятность нормального гомозиготного генотипа  $XX$

# Родословная с гемофилией



## Расчет риска


<b>Мать</b>	$X$	$X$
<b>Отец</b>	$X$	$xX$
$X$	$X$	$xx$
$Y$	$X$	$x$
	$Y$	$Y$

**В данном браке риск заболевания для детей составляет 50% независимо от пола**

## Определение генотипов консультирующихся

- Все больные (III-1, III-2 и IV-1) - гемизиготы  $xY$
- Все женщины в данной родословной – гетерозиготные носительницы гена гемофилии  $Xx$

# Облигатные носители гемофилии

- ◆ женщина, у которой отец болен гемофилией
  - ◆ два или более сына больны гемофилией
  - ◆ женщины, у которых есть один сын, а также родственник-мужчина по линии матери, страдающие гемофилией
- 

# Возможные носители гемофилии

- ◆ женщины, у которых в анамнезе один и более родственников, страдающих гемофилией по линии матери
- ◆ женщины, у которых гемофилией болен только один сын, а у других родственников-мужчин такой диагноз отсутствует



# Возможные носители гемофилии

- ◆ Уровень активности факторов свертываемости крови у носительниц гемофилии почти не отличается от нормы, выявление носителя только по анализу крови, определяющего уровень активности факторов ее свертываемости, малоинформативно

# Молекулярная диагностика

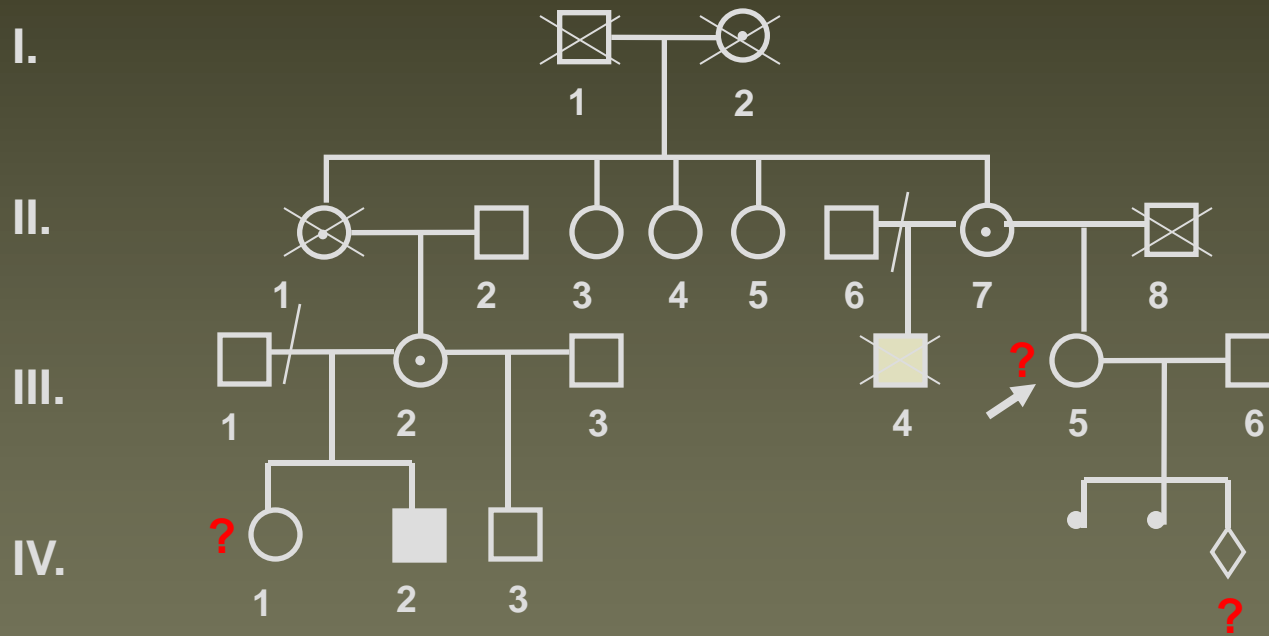
- ◆ Центр Молекулярной Генетики Медико-генетического Научного Центра РАМН, Москва, ул. Москворечье, д. 1, каб. 116, тел. (495) 324-81-10
- ◆ Гематологический Научный Центр РАМН, Москва, Ново-Зыковский проезд, д. 4а, тел. (495) 214-50-80
- ◆ Лаборатория пренатальной диагностики наследственных болезней ГУ НИИ АиГ им. Отта, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3, тел. (812) 328-98-09.

- ◆ косвенная диагностика гемофилий типов А и В. При помощи используемого метода – исследования генетических маркеров, тесно сцепленных с генами, кодирующими VIII и IX факторы свертываемости – возможно с высокой долей вероятности сказать, какую X-хромосому унаследовал данный член семьи и соответственно является ли он носителем поврежденного гена, а при пренатальной диагностике прогнозировать рождение больного или здорового ребенка
- ◆ для гемофилии типа В разработана прямая диагностика, заключающаяся в поиске мутаций в гене фактора IX свертываемости крови

# Определение гетерозиготного носительства в семьях

2004 г	3 семьи
2005 г	1 семья
2006 г	-
2007 г	6 семей
2008 г	8 семей
2009 г	2 семьи
2010 г	3 семьи

# На приеме семья Т. - Е. - Б.





# Центр Молекулярной Генетики

115478, г. Москва, ул. Москворечье, д.1

(495) 324-05-01 (495) 324-98-46

Напр. диагноз Гемофилия тип АПункт преискуранта 4.8.9.1 Косвенная ДНК-диагностика семьи при гемофилии А (3-4 чел.)Фамилия Т -Е -ЕОрганизация ГБУЗ СО "Клинико-диагностический центр "ОЗМиР" г. ЕкатеринбургВрач Никитина

Результаты ДНК-анализа:

Номер 9602800Карта 19111/2010

ДНК	Фамилия, И.О.	HA472	DXS1108
135.1	Е Денис Владимирович	b4	c4
135.2	Б Алёна Александровна (мать)	b4 b3	c4 c4
135.4	Т Татьяна Александровна (бабка)	b4 b2	c4 c3
135.3	Е Кристина Владимировна (сестра)	b4 b1	c4 c2
135.5	Т Наталия Викторовна (тетка)	b4 b5	c4 c1

Заключение: Проведено исследование ДНК семьи Т -Е -Е с использованием полиморфных маркеров HA472 и DXS1108 тесно сцепленных с геном гемофилии типа А.

Установлено, что заболевание сцеплено с гаплотипом b4-c4. Е Кристина

Владимировна получила от матери X-хромосому с гаплотипом b4-c4, она является

носителем мутантного гена с вероятностью 99% (с учетом возможной рекомбинации у ее

матери). Т Наталия Викторовна получила от матери X-хромосому с гаплотипом b4-c4, она

является носителем мутантного гена с вероятностью 99,9%, возможно проведение

пренатальной диагностики.

Дата: 13.05.2010

Врач-лаборант \_\_\_\_\_ (Вассерман Н. Н.)

Генеральный директор, д.б.н., профессор \_\_\_\_\_ (Поляков А.В.)

ДНК	Фамилия, И.О.	HA472	DXS1108
135.1	Е Денис Владимирович	b4	c4
135.2	Б Алёна Александровна (мать)	b4 b3	c4 c4
135.4	Т Татьяна Александровна (бабка)	b4 b2	c4 c3
135.3	Е Кристина Владимировна (сестра)	b4 b1	c4 c2
135.5	Т Наталия Викторовна (тетка)	b4 b5	c4 c1

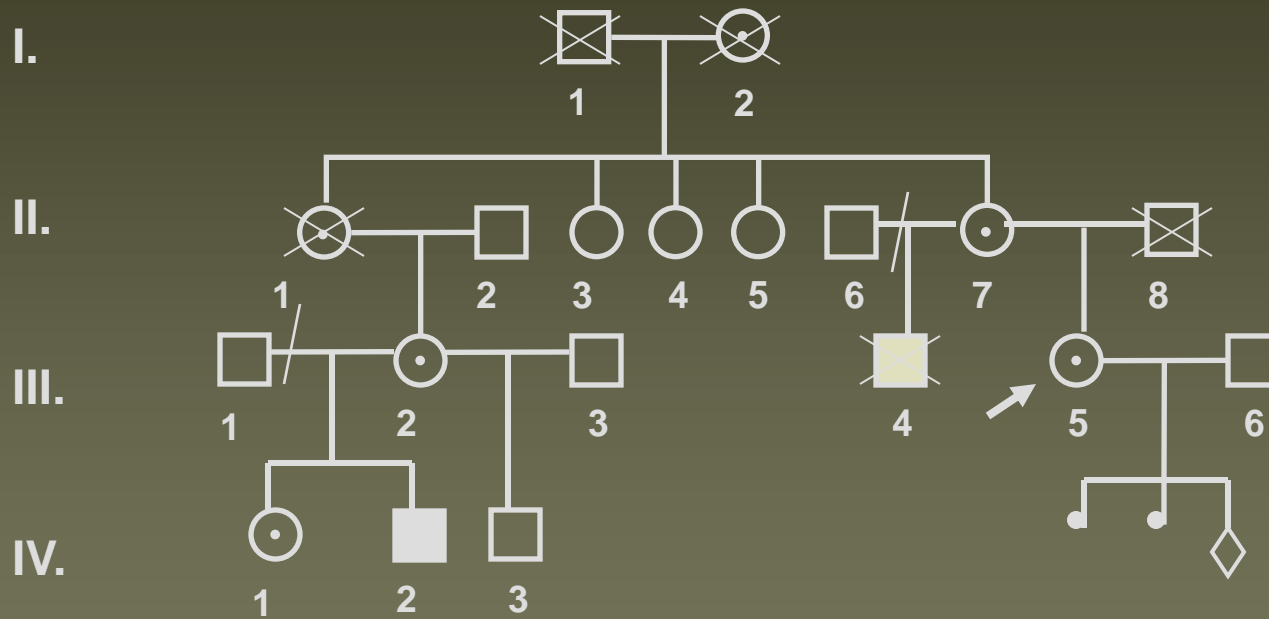
Заключение: Проведено исследование ДНК семьи Т. -Е. -Б. с использованием полиморфных маркеров HA472 и DXS1108 тесно сцепленных с геном гемофилии типа А.

Установлено, что заболевание сцеплено с гаплотипом b4-c4. Е. Кристина

Владимировна получила от матери X-хромосому с гаплотипом b4-c4, она является носительницей мутантного гена с вероятностью 99% (с учетом возможной рекомбинации у ее матери). Т. Наталия Викторовна получила от матери X-хромосому с гаплотипом b4-c4, она является носительницей мутантного гена с вероятностью 99,9%, возможно проведение пренатальной диагностики.



# На приеме семья Т. - Е. – Б.



- ◆ **Пренатальная диагностика должна проводиться только для получения семьей или врачами информации для прогноза здоровья плода.**
- ◆ **Пренатальная диагностика по медицинским показаниям должна быть добровольной и доступной.**
- ◆ **Только будущие родители могут решить, является ли заболевание плода основанием для прерывания беременности или информация о болезни плода будет использована для подготовки к рождению больного ребенка и возможного его лечения.**

# Необходимо помнить:

- ◆ Проведение пренатальной молекулярной диагностики гемофилии возможно при условии установленного носительства гена гемофилии у беременной при заранее проведенной комплексной косвенной диагностике в семье. Наличие образца сухой крови больного обязательно!

# Порядок проведения пренатальной диагностики

- ◆ I триместр беременности – аспирация ворсин хориона. Отправка «отмытых» ворсин хориона или выделенной ДНК в термоконтейнере курьерской почтой для ДНК диагностики. Кариотип ворсин хориона – в центре.
- ◆ II триместр беременности – кордоцентез. Отправка тест-бланка с сухой кровью плода курьерской почтой для ДНК диагностики. Кариотип плода – в центре.



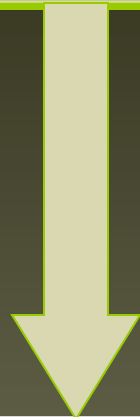
# Результаты

2000	1 случай: АВХ в СОЦПСиР, кариотип 46, ХУ – беременность прервана
2001	1 случай: АВХ в СОЦПСиР, кариотип 46, ХУ – беременность прервана
2002	Отказ от пренатальной диагностики
2003	-
2004	2 случая ПД в Москве, плоды женского пола, не являются носителями Г
2005	2 случая ПД в Москве, плоды мужского пола, здоровы, пролонгирование беременности
2006	2 случая ПД в Москве, плоды не унаследовали мутации Г, пролонгирование беременности, в 1 случае – отказ от ПД

# Результаты (продолжение)

2007	1 случай – АВХ в СОЦПСиР, выделение ДНК в ОДКБ, ДНК д-ка в ГНЦ
2008	2 кордоцентеза в 20-22 нед. беременности в СОЦПСиР, дигностика по сухой крови плодов в МГНЦ, мужской пол, унаследовали мутацию Г, беременности прерваны
2009	Всего 6 случаев: 5 АВХ, 1 кордоцентез в СОЦПСиР. Трое плодов мужского пола унаследовали патологическую Х хромосому, беременности прерваны в I триместре, 1 плод мужского пола здоров, 1 плод женского пола – носитель Г, 1 плод женского пола – здоров. Ещё в 1 случае семья отказалась от ПД
2010	3 АВХ в СОЦПСиР, плоды женского пола: 1 носитель, 1 – здоров, 1 анализ – в работе

Областная  
детская  
клиническая  
больница №1



Центр молекулярной  
диагностики, г. Москва



ГБУЗ СО «Клинико-диагностический центр  
«Охрана здоровья матери и ребенка»

Отделение  
планирования  
семьи



Отделение  
медико-  
генетического  
консультирования



Отделение  
пренатальной  
диагностики



Лаборатория  
молекулярной  
диагностики





◆ **Благодарю за внимание!**

◆ **Надеемся на дальнейшее  
плодотворное сотрудничество  
во благо наших пациентов!**