

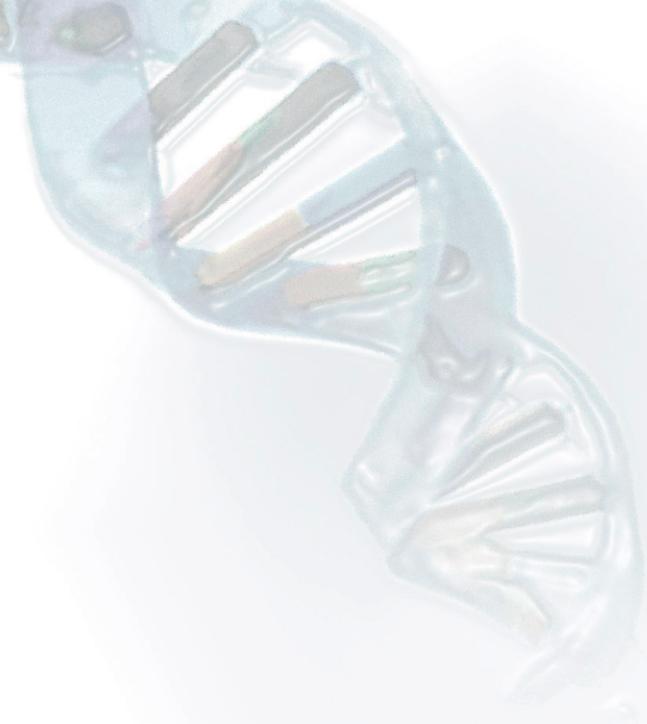


ВСЕРОССИЙСКОЕ
ОБЩЕСТВО
ГЕМОФИЛИИ

ИНФОРМАЦИОННАЯ
БРОШЮРА
ПО ГЕНЕТИЧЕСКОЙ
ДИАГНОСТИКЕ
для пациентов
С ГЕМОФИЛИЕЙ

**ВАЖНАЯ
ИНФОРМАЦИЯ
ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ
И ИХ СЕМЕЙ**

Москва 2024 год



1. Введение
2. Что такое гемофилия?
3. Гемофилия и наследственность
4. Кому рекомендовано проведение генетической диагностики гемофилии?
5. Виды генетической диагностики гемофилии
6. Что делать, если вы носительница?
7. Заключение



Введение

Эта брошюра ориентирована на взрослых пациентов с установленным диагнозом «гемофилия А» или «гемофилия В» и их родственников, а также на родителей детей с этими диагнозами.

Гемофилия – это наследственное заболевание, при котором у человека возникают проблемы со свертыванием крови, что может привести к частым и иногда опасным для жизни кровотечениям.

Для семей, сталкивающихся с гемофилией, понимание генетической природы заболевания и использование современных методов диагностики играют ключевую роль. Генетическая диагностика позволяет выявить носительство мутаций, приводящих к развитию гемофилии, и определить риск передачи заболевания будущим поколениям. Это знание помогает семьям принимать осознанные решения о планировании беременности, использовать методы пренатальной диагностики и, при необходимости, экстракорпорального оплодотворения с преимплантационным генетическим тестированием (ЭКО с ПГТ).

В этой брошюре вы узнаете о важности проведения генетической диагностики, методах тестирования и вариантах, которые могут помочь вам и вашим близким жить здоровой и полноценной жизнью.

Мы надеемся, что данная информация будет полезной и поможет вам лучше понять и управлять рисками, связанными с гемофилией, а также сделать более осознанными и взвешенными решения для вас и ваших будущих детей.

Что такое гемофилия?

Гемофилия А и В – это наследственные заболевания, при которых в крови не хватает или совсем отсутствуют определенные белки (факторы свертывания крови). В случае гемофилии А не хватает фактора VIII (FVIII), а при гемофилии В – фактора IX (FIX).

Нехватка факторов обусловлена нарушениями в генах, которые содержат информацию о них. В случае гемофилии А нарушения возникают в гене **F8**, в случае гемофилии В – в гене **F9**. Эти гены находятся на X-хромосоме и передаются вместе с ней.

У мужчин только одна X-хромосома, и если она несет поврежденный ген, то фактор свертывания образуется дефектный или не образуется совсем. У женщин вторая, здоровая X-хромосома продолжает производить белок.

В связи с этим у мужчин гемофилия проявляется в 100% случаев. Женщины же обычно являются бессимптомными носительницами мутации, но иногда у них тоже может быть снижена активность этих белков. В редких случаях гемофилия может проявляться и у женщин. Это происходит, если у женщины обе копии гена повреждены или нормальная X-хромосома по какой-то причине отсутствует или не работает.

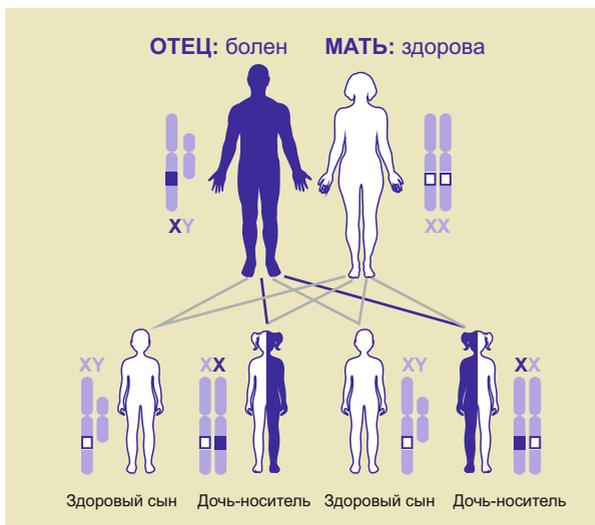
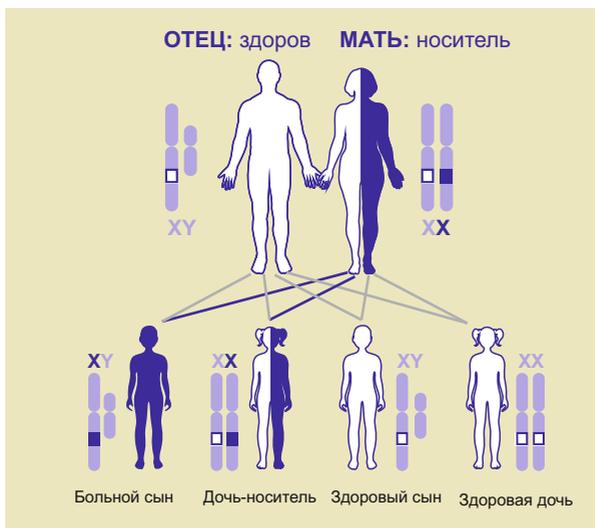


Частота встречаемости гемофилии

Гемофилия А: 1 случай на 5000 мальчиков.

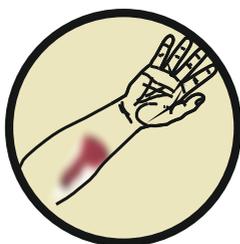
Гемофилия В: 1 случай на 30000 мальчиков.

X-СЦЕПЛЕННОЕ РЕЦЕССИВНОЕ НАСЛЕДОВАНИЕ



Основные проявления гемофилии

Гемофилия вызывает кровотечения, особенно в крупные суставы (локти, колени, голеностопные суставы), что со временем может привести к их повреждению, то есть к артрозам. В редких случаях могут возникать опасные для жизни кровотечения, например, в мозге или внутренних органах.



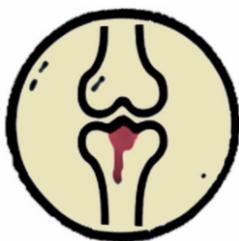
Гематомы



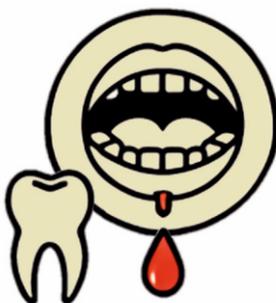
Носовые кровотечения



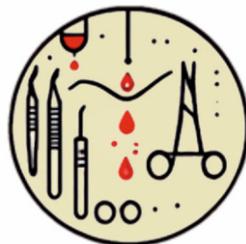
Кровотечения при порезах



Гемартрозы



Кровотечения при экстракции зубов



Кровотечения при хирургических вмешательствах

Тяжесть гемофилии зависит от того, насколько сильно поврежден ген, ответственный за выработку фактора свертывания. Чем сильнее он поврежден, тем меньше активность этих факторов, и тем тяжелее форма заболевания. Нормальное значения фактора составляет $>50\%$.

Тяжелая форма: Активность фактора $<1\%$, проявляется частыми и спонтанными кровотечениями.

Средняя форма: Активность фактора $1-5\%$, чаще всего кровотечения возникают при травмах или операциях.

Легкая форма: Активность фактора $>5\%$, может протекать почти бессимптомно, кровотечения возникают только при серьезных травмах или операциях.



Гемофилия и наследственность

Во всех случаях, когда в семье выявлена гемофилия, необходимо тщательно собирать семейную историю для выявления других возможных носителей и пациентов.

Носительницами **всегда** являются:

- Дочери пациентов с гемофилией
- Женщины, у которых несколько сыновей с гемофилией
- Женщины, у которых только один сын с гемофилией, но по материнской линии есть другие родственники с этим заболеванием (например, брат или дядя).

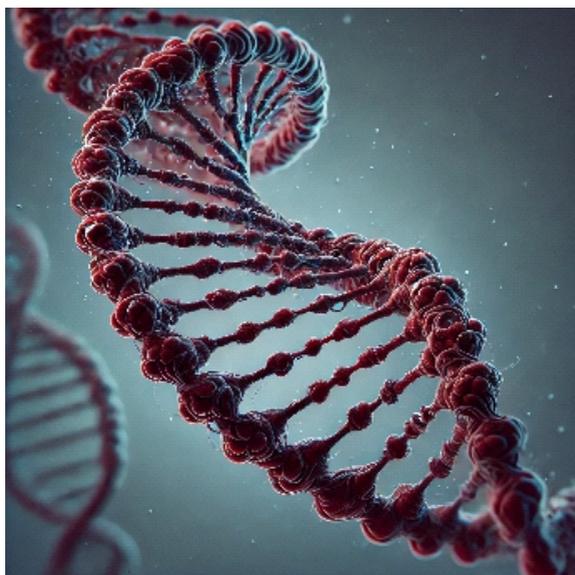
Если у женщины родился только один сын с гемофилией, и больше в семье нет никого с этим заболеванием, это **не всегда** означает, что эта женщина является носительницей мутации. Мутация могла возникнуть впервые в этой семье. Это происходит примерно в 30% случаев.

Женщины, у которых в семье есть хотя бы один родственник с гемофилией по материнской линии, считаются потенциальными носительницами.



Кому рекомендовано проведение генетической диагностики гемофилии?

- **Пациенты с гемофилией или подозрением на нее.** Это позволит подтвердить диагноз и четко определить мутацию, передающуюся в семье.
- **Родственницы по материнской линии.** В первую очередь, матери и сестры пациентов с гемофилией для выявления факта носительства патогенного варианта.
- **Планирующие беременность.** Женщины, имеющие в роду гемофилию и планирующие беременность.
- **Женщины-носительницы при планировании семьи.** Для женщин-носительниц рекомендуется пренатальная диагностика или ЭКО.



Виды генетической диагностики гемофилии

Семейная (косвенная) диагностика – семейный анализ, при котором отслеживается передача из поколения в поколение X-хромосомы, несущей поврежденный ген. Выполняется по нейтральным регионам внутри этого гена или рядом с ним.

Не выявляет конкретную мутацию!

Прямой молекулярно-генетический анализ – непосредственный поиск в генах *F8* или *F9* нарушения, которое приводит к гемофилии.

Единственный способ точно установить статус носительства!

Как проводят генетическую диагностику?

Взятие образца

Кровь на ЭДТА
2-4 мл



Получение результатов

Получение заключения
о мутациях



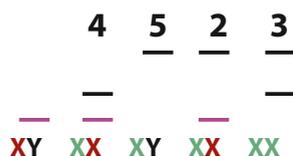
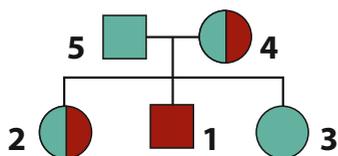
Анализ гена

В специализированной лаборатории



Семейная диагностика

Пример результата семейной диагностики



Нормальная X-хромосома
X-хромосома с мутацией

- 1 – пациент с гемофилией
- 2 – сестра-носительница пациента
- 3 – здоровая сестра пациента
- 4 – мама пациента
- 5 – отец пациента

Преимущества:

- Дешевле и быстрее, чем поиск мутации (анализ занимает около 1 недели).
- Целесообразно использовать при наличии семейной истории.

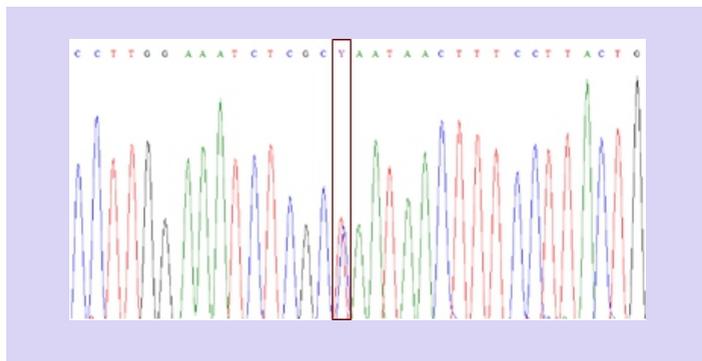
Риски и ограничения:

- Надежность $\approx 99\%$ (биологические причины).
- Невозможна без материала от больного.
- Не информативна, если мутация возникла в семье впервые.
- Неэффективна для диагностики при ЭКО (требуется 100% точность).
- Неэффективна для постановки диагноза женщине.

Виды генетической диагностики гемофилии

Прямой молекулярно-генетический анализ

Пример мутации в гене *F8*



Так на приборе выглядит носительство мутации, приводящей к гемофилии А. В выделенной точке виден сигнал от двух нуклеотидов с двух X-хромосом – здоровой и поврежденной.

Интерпретация результатов прямой диагностики у родственников пациента с гемофилией значительно облегчается при наличии материала от него самого, так как он точно является носителем мутации, но при этом у него эта мутация могла появиться впервые в семье.

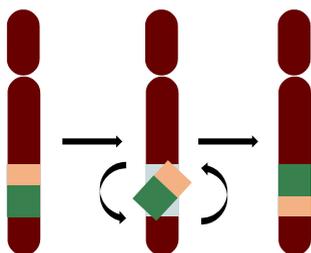
В случае если пациент недоступен для тестирования, то для членов его семьи, имеющих максимальный риск носительства мутации (например, его мать или дочь) все еще можно провести молекулярно-генетическую диагностику. Однако в данном случае не выявление патогенного варианта не исключает статуса носительства.

Наиболее распространенные нарушения при тяжелой форме гемофилии А:

инверсия интрона 22 (*inv22*), 40-50% случаев

инверсия интрона 1 (*inv1*), 2-5% случаев

В случае тяжелой формы имеет смысл начинать поиск мутации именно с этих нарушений. Чаще всего диагностика распространенных инверсий при гемофилии А представляет собой отдельный вид исследования, предлагаемого в медицинских учреждениях.



Механизм возникновения инверсии на X- хромосоме

После исключения инверсий при гемофилии А выполняют поиск других видов нарушений, изучая последовательность гена *F8* методом ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру или высокопроизводительным секвенированием (NGS, next-generation sequencing).

При гемофилии В нет распространенных нарушений, поэтому при проведении прямой генетической диагностики сразу выполняют поиск мутаций, изучая последовательность гена *F9* теми же методами, что при гемофилии А.

Результаты, полученные в ходе высокопроизводительного секвенирования, должны быть подтверждены секвенированием по Сэнгеру.

Что делать, если вы носительница?

Знание конкретной мутации в семье и генетического статуса женщин позволяет женщинам-носительницам принимать взвешенные решения относительно деторождения и планирования семьи.

Доступны следующие варианты:

Пренатальная диагностика – это комплекс медицинских процедур, которые позволяют узнать о здоровье и развитии плода до его рождения. Эти тесты помогают выявить генетические заболевания на ранних стадиях беременности.

Экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационным генетическим тестированием (ЭКО с ПГТ) – это процесс оплодотворения яйцеклетки вне тела женщины. Это один из методов вспомогательных репродуктивных технологий



Пренатальная диагностика гемофилии

Пренатальную диагностику при гемофилии проводят женщинам-носительницам для определения пола плода и наличия у него мутации. Это инвазивная процедура. Есть два варианта ее проведения.

1. Исследование ворсин хориона:

Что это? Процедура, при которой берут небольшой образец ткани из плаценты.

Когда проводится? На 10-12 неделе беременности.

Как проводится? Через шейку матки или через брюшную стенку.

Преимущества: Позволяет выявить многие генетические нарушения на ранних сроках и принять решение о продолжении или прерывании беременности.

Риски: Возможны небольшие риски выкидыша и инфекций (около 0,5-1%).

Результат: Семья может принять решение, продлевать беременность или ее прервать по медицинским показаниям.

2. Амниоцентез:

Что это? Процедура, при которой берут образец амниотической жидкости, окружающей плод.

Когда проводится? На 15-20 неделе беременности.

Как проводится? Через брюшную стенку.

Преимущества: Очень точный метод для выявления генетических нарушений.

Риски: Возможны небольшие риски выкидыша и инфекций (около 0,1-0,3%).

Результат: Прервать беременность уже нельзя, однако семья сможет подготовиться к медицинским рискам.



Экстракорпоральное оплодотворение с преимплантационным генетическим тестированием (ЭКО с ПГТ)

Для того, чтобы родить здорового ребенка пара, может сделать выбор в пользу ЭКО с ПГТ.

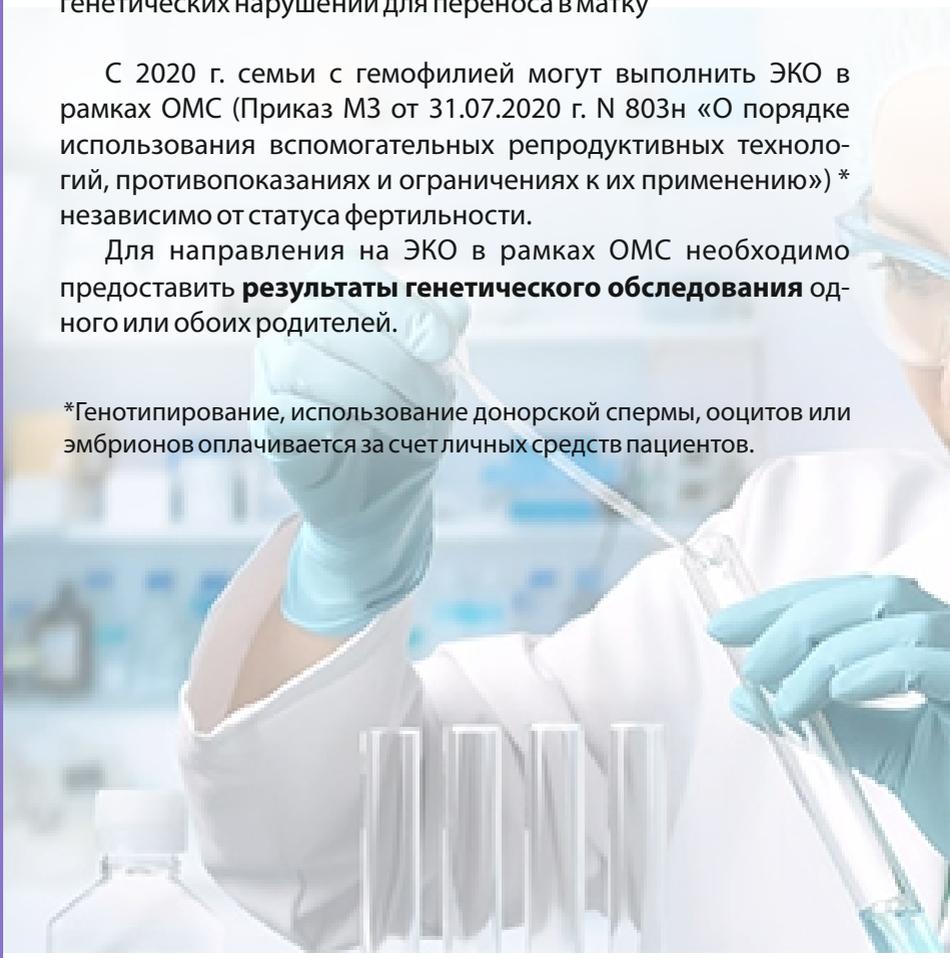
ЭКО – это процесс оплодотворения яйцеклетки вне тела женщины.

ПГТ – это метод диагностики генетических заболеваний эмбриона на стадии бластоцисты (на 5-6 день после оплодотворения). ПГТ позволяет выбрать для ЭКО эмбрионы без генетических нарушений для переноса в матку

С 2020 г. семьи с гемофилией могут выполнить ЭКО в рамках ОМС (Приказ МЗ от 31.07.2020 г. N 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению») * независимо от статуса фертильности.

Для направления на ЭКО в рамках ОМС необходимо предоставить **результаты генетического обследования** одного или обоих родителей.

*Генотипирование, использование донорской спермы, ооцитов или эмбрионов оплачивается за счет личных средств пациентов.



При гемофилии применяют **преимплантационное генетическое тестирование структурных перестроек (ПГТ-СП)** для выявления инверсий интрона 22 (inv22) или интрона 1 (inv1) и **преимплантационное генетическое тестирование моногенных заболеваний (ПГТ-М)** для выявления других патогенных вариантов.

Преимущества:

- Повышает вероятность успешной имплантации эмбриона.
- Снижает риск выкидыша.
- Предотвращает передачу наследственных заболеваний.

Риски и ограничения:

- Не исключает всех генетических заболеваний.
- Возможны ошибки в диагностике.
- Процедура требует дополнительных финансовых затрат.



Заключение

Надеемся, что эта брошюра помогла вам лучше понять важность генетической диагностики в семьях с гемофилией. Она играет ключевую роль в выявлении носительства гемофилии и оценке риска передачи заболевания будущим поколениям. Своевременное и точное выявление генетических мутаций позволяет принимать взвешенные решения, использовать методы пренатальной диагностики и ЭКО с ПГТ при планировании семьи.

Для семей, столкнувшихся с гемофилией, важно знать, что современные методы диагностики и планирования семьи могут значительно улучшить качество жизни и помочь избежать тяжелых форм заболевания у будущих поколений.

Мы призываем вас активно использовать представленные возможности генетического консультирования и диагностики, чтобы обеспечить здоровье и благополучие ваших детей и последующих поколений. Помните, что ваше здоровье и здоровье ваших будущих детей начинается с информированного и осознанного подхода к генетической диагностике.

Если у вас возникли вопросы или вам необходима дополнительная информация, не стесняйтесь обращаться к медицинским специалистам и консультантам по генетике. Мы всегда готовы помочь вам на этом важном пути.

**Забота о вашем здоровье и здоровье
ваших будущих детей начинается с
генетической диагностики.**

Поддержка пациентов с гемофилией

Всероссийское общество гемофилии,

Президент – Жулёв Юрий Александрович

Адрес центрального офиса:

125167, Москва, Нарышкинская аллея, д.5, стр. 2, офисы 317, 320

Тел.: +7 (495) 612-2053; +7 (495) 612-3884; +7(495) 748-0510

Email: office@hemophilia.ru

сайт: гемофилия.орг

Горячая линия для пациентов: 8 800 550-4921

Звонки принимаются по рабочим дням с 10 до 16 часов

по московскому времени. Звонок по России бесплатный



Где провести генетическую диагностику?

- Лаборатория генной инженерии ФГБУ «НМИЦ гематологии»

Минздрава России

Зав.лабораторией – Пшеничникова Олеся Сергеевна,

Email: pshenichnikova.o@blood.ru

Адрес ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России:

125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4

- ФГБУ «МГНЦ» Минздрава России

г. Москва, ул.Москворечье, д.1

необходимую информацию можно найти на сайте

<https://med-gen.ru/>

<https://med-gen.ru/patientam/besplatnye-meditsinskie-uslugi/>

- ФГБНУ «НИИАГиР им.Д.О. Отта»

г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3

<https://ott.ru/services/prejskurant/>

- НИИ медицинской генетики Томского НИМЦ

г. Томск, ул.Набережная реки Ушайки, д.10

<https://www.medgenetics.ru/contacts/>

и в других медицинских государственных и частных
медицинских организациях

**Информация подготовлена
заведующей лабораторией генной инженерии
ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России,
к.б.н. Пшеничниковой Олесей Сергеевной**

По вопросам диагностики и лечения гемофилии можно обращаться в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Правила приема в центре Вы можете найти на сайте

<https://blood.ru/patientu/>



www.hemophilia.ru

Брошюра разработана и выпущена
Всероссийским обществом гемофилии

*Всероссийское общество гемофилии выражает благодарность компаниям:
ООО «Такеда Фармасьютикалс», СиЭсЭл Беринг Биотерапис ГмБХ,
АООО «Октафарма Нордик АБ», АО «Рош-Москва», АО «Фармимэкс»,
АО «Биокад», АО «Фармстандарт», ООО «Сведиш Орфан Биовитрум»
за содействие в издании этой брошюры.*