Гемофили А, Б өвчний далд тээгч болон тээгч биш эмэгтэйчүүдэд фенотипын зарим үзүүлэлтийг харьцуулсан дүн

М.Пүрэвдорж[1], Б.Батзориг[2], Б.Мөнхцэцэг[1], Д.Отгонсүрэн[3], А.Болор[4], Р.Наранхүү[5], Д.Нүрзэддулам[6], Т.Саруул[6], Л.Содномцогт[7], П.Эрхэмбулган[1], И.Пүрэвдорж[1]

[1]АШУҮИС, Био-АС, Молекул биологи-Удамзүйн тэнхим
[2]АШУҮИС, НЭМС, Эпидмиологи-Биостатистикийн тэнхим
[3]Мал эмнэлгийн хүрээлэн, Генетикийн лаборатори
[4]Доктор тун ХХК
[5]Эх Нярай Эмэгтэйчүүдийн Үндэсний төв-2, Эх барих эмэгтэйчүүдийн тасаг
[6]Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлэг
[7]Тархи-сэтгэц судлалын хүрээлэн
Цахим шуудан: purevdorj.m@mnums.edu.mn, Утас: 88065768

Түлхүүр үг:
Гемофили А
Гемофили Б
F8
F9
Монгол
Далд тээгч

Товч утга:

Үндэслэл: Гемофили А, Б өвчин Х-хромосомын ноёлогдогч генээр удамшдаг, цус бүлэгнэлтийн VIII, IX факторын хомсдолын шалтгаант цусархагшлын шинжээр илрэх моногенийн шалтгаант эмгэг юм. Ийм өвчнөөр эрэгтэй хүн өвдөж, эмэгтэй хүн шинж тэмдэггүй далд тээгч болно. Пробандын ураг төрлийн эмэгтэйчүүдийн дунд гетерозигот далд тээгч эмэгчтэйчүүдийг илрүүлэх нь мэс засал болон төрлөгийн дараах цус алдалтын эрсдэлээс сэргийлнэ. **Зорилго:** Гемофили А, Б-өвчний далд тээгч болон тээгч биш хүмүүсийг илрүүлж фенотипын зарим үзүүлэлтийг харьцуулах. **Арга, аргачлал:** Судалгаанд Гемофили А (ГА)-тай оноштой 32 эрэгтэйн ураг төрлийн 50 эмэгтэй, Гемофили Б (ГБ) оноштой 8 эрэгтэй ураг төрлийн 13 эмэгтэй, нийт 63 эмэгтэй судалгаанд хамруулж молекул генетикийн шинжилгээгээр пробандад илэрсэн мутацийг тодорхойлж генотипийн тодорхойлсон. Үүнээс гадна далд тээгч 33, тээгч биш 18 эмэгтэйгээс 3 бүлэгтэй 28 асуултай асуумж авч далд тээгчийн шинж тэмдэгийг харьцуулж статистик тооцооллыг хийж гүйцэтгэсэн. Уг асуумжаар арьс хөхрөх, биений юм үргэлжлэх хугацаа, төрлөгийн дараах цус алдалтын байдал, гэмтэл мэс ажилбарын дараах цус алдалт зэргийг тодруулсан. Асуумж судалгааны үр дүнг молекул генетикийн шинжилгээгээр далд тээгч болон далд тээгч бус хоёр бүлэгт харьцуулсан. Тоон үзүүлэлтийг харьцуулахдаа Mann-Whitney U тест, чанарын үзүүлэлтийг харьцуулахдаа Fisher exact тест ашиглан статистикийн “R” программ дээр хийж гүйцэтгэсэн. ГА-ын далд тээгчийн судалгаанд хамрагдсан хүмүүст цус бүлэгнэлтийн VIII хүчин зүйлийн идэвхийг тодорхойлох шинжилгээг хийсэн. **Үр дүн:** Нийт 63 эмэгтэй 52 эмэгтэйд молекул генетикийн шинжилгээ хийгдсэн. Үүнээс 11 эмэгтэйн ураг төрлийн пробандад *F8*, *F9* генийн эмгэг мутац илрээгүй тул далд тээгчийн шинжилгээний шалгуураар хасагдав. ГА-ын ураг төрлийн хамааралтай нийт 43 эмэгтэйд тодорхойлоход мутац илрүүлэхэд 26 нь (60.4%) далд тээгч, 17 нь (39.5%) тээгч биш байв. Гемофили Б-тэй 8 эрэгтэйн 6-д нь *F9* генийн эмгэг мутац илэрсэн бөгөөд тэдний ураг төрлийн 7 эмэгтэйн 6 нь далд тээгч 1 тохиолдолд далд тээгч биш байв. ГА-ын гетерозигот далд тээгч эмэгтэйчүүдийн FVIII факторын дундаж идэвхжил 58.5±20.6ОУН/дл (n=17) байсан нь тээгч биш эмэгтэйчүүдийн (n=11; 101±28.8 ОУН/дл)-ээс статистик үнэн магадлалтай бага байв ($p<0.001$). Далд тээгч эмэгтэйчүүдэд түгээмэл илэрдэг 9 шинжээс зөвхөн арьс салст амархан хөхрөх шинж статистик үнэн магадтай давамгай илэрч байв (OR:6.8; $p<0.0069$). Далд тээгч эмэгтэйчүүдэд сарын тэмдэгийн үргэлжлэх хугацаа уртсах, төрлөг, мэс засал, шүдний мэс ажилбарын дараа цус тогтохгүй удаан хугацаагүй байдаг ч бидний судалгаагаар статистик үнэн магадлалтай ялгаа ажиглагдсангүй. **Дүгнэлт:** Монголд оношлогдсон Гемофили А, Б-тэй эрэгтэйчүүдийн ураг төрлийн 50 эмэгтэйн 32 (64%) нь далд тээгч, 18 (36%) нь тээгч биш байв. Далд тээгч эмэгтэйчүүдийн сийвэнгийн бүлэгнэлтийн VIII фактор тээгч биш эмэгтэйчүүдийнхээс статистик үнэн магадлалтай бага байв (58.5±20.6ОУН/дл болон 101±28.8ОУН/дл; $p<0.001$). Далд тээгч эмэгэйчүүдэд арьс амархан хөхөрдөг гэсэн өгүүлэмж статистикийн хувьд үнэн магадлалтай их байв (OR=6.8; $p=0.0069$).

Үндэслэл: Гемофили А (ГА) нь цус бүлэгнэлтийн VIII фактор, Гемофили Б (ГБ) нь IX факторын хомсдолын шалтгаант, цусархагийн шинжээр илэрдэг удамшлын эмгэгүүд юм. Давтамжын хувьд Гемофили А нь 5000 эрэгтэй амьд төрөлтөнд 1, гемофили Б нь 30000 эрэгтэй амьд төрөлтөнд 1 тохиолддог. Сийвэнгийн бүлэгнэлтийн VIII факторыг *F8* ген, IX факторыг *F9* ген кодлох бөгөөд эдгээр факторын түвшин 1% (1ОУН/дл)-иас буурвал хүнд хэлбэр, 1-5% (1-5 ОУН/дл) болвол хүндэвтэр, 6-30% (6-30 ОУН/дл) болвол хөнгөн хэлбэр гэж ангилна.[1] Хүнд хэлбэрийн ГА-тай хүмүүсийн 40-45%-д интрон-22 инверси, 1-5%-д нь интрон-1 инверси, 3-5%-д *F8* генийн том хэмжээний гээгдэл илэрдэг.[2] Одоогоор *F8* генийн 3052-3358 орчим[3,4], *F9* генд үүссэн 1244 мутаци олон улсын цахим нэгдсэн эх сурвалжид бүртгэгджээ.[5] Менделийн хуулийн дагуу далд тээгч эхээс төрөх эрэгтэй хүүхдийн 50% нь гемофилитэй, охидын 50% нь далд тээгч болох магадлалтай. Мөн пробанд эрэгтэйн ураг төрлийн эмэгтэйчүүд болох эх, эгч, эмэгтэй дүү, нагац эгч, үеэл эгч болон дүү, нар далд тээгч байх магадлалтай. Далд тээгч эмэгтэйчүүдэд шууд шинж тэмдэг тод илэрдэггүй боловч тэдэнд цус бүлэгнэлтийн VIII, IX фактор 40ОУН/дл-ээс буурвал хөнгөн хэлбэрийн гемофили төст шинж тэмдэг ажиглагдана. Хэрэв далд тээгч эмэгтэйд бүлэгнэлтийн фактор 30ОУН/дл-ээс буурвал эмчийн хяналтанд байхыг зөвлөдөг.[6] Далд тээгчийг бүлэгнэлтийн факторын идэвхээр илрүүлж болох ч энэ нь өвөрмөц мэдрэг чанар багатай арга юм. Иймээс орчин үед далд тээгчийг молекул генетикийн аргатай хавсарч шинжилбэл илүү үр дүнтэй гэж үзэж байна.[7] Пробандын ураг төрлийн эмэгтэйчүүдийн дунд шинж тэмдэггүй далд тээгчийг илрүүлснээр төрлөг, мэс заслын дараах, гэмтэлийн дараах цус алдалтаас урьдчилан сэргийлэх, мөн пренаталь оношилгоогоор гемофилитэй хүүхэд төрүүлэх эрсдлийг тодорхойлох ач холбогдолтой.[1,8] Бид энэхүү судалгаагаар өмнөх судалгааны үр дүн дээр тулгуурлан Монголд оношлогдсон Гемофили А, Б-тэй хүмүүст илрүүлсэн мутацийг тэдний ураг төрлийн эмэгтэйчүүдэд илрүүлэх хэрэгцээ шаардлага байгаа нь энэхүү судалгааг хийх үндэслэл боллоо.

Зорилго: Гемофилийн далд тээгч болон тээгч бус эмэгтэйчүүдийг молекул генетикийн аргаар илрүүлэх.

Арга, аргачлал: Судалгааны ёс зүйн зөвшөөрлийг ЭМШУИС-ийн Анагаахын Ухааны Ёс Зүйн Хяналтын Салбар Хорооны 8/3/2016-08 тоот ёс зүйн зөвшөөрөл авсан. Судалгаанд 2013-2024 оны хооронд Улаанбаатар хотын Эх хүүхдийн Эрүүл Мэндийн Үндэсний Төв, Улсын Нэгдүгээр Төв Эмнэлэг-ийн Цусны эмгэг судлалын тасаг, АШУҮИС-ийн Молекул биологи-Удамзүйн тэнхимийн дэргэдэх Удамзүйн зөвлөгөө өгөх кабинетаар үйлчлүүлсэн Гемофили-А, Б оноштой хүмүүсийн ураг төрлийн эмэгтэйчүүдийг хамруулсан. Бидний өмнөх судалгаанд хамрагдсан Гемофили-А оноштой 35, Б-тэй 8, нийт 40 эрэгтэйд илрүүлсэн мутант аллелийг ашиглан, тэдний ураг төрлийн эмэгтэйчүүдэд илрүүлсэн. Судалгаанд оролцогчдын захын венийн судаснаас 3-7мл цусыг EDTA бүхий вакуум хуруу шилэнд авч 3500 эргэлтэт/минутаар 10 минут эргүүлж цагаан эс (Buffy coat)-ийн үе давхаргыг ялгав. Цуснаас геномын ДНХ-ийг ялгах, мутацийн илрүүлгийн молекул генетикийн шинжилгээ, шинжилгээний үр дүнг боловсруулахдаа өмнөх судалгаанд дурьдсан аргуудыг тус тус ашиглав.[9] Судалгаанд хамрагдсан хүмүүсээс 3 үеийн удмын асуумж авч удмын зургийн дүн шинжилгээг хийсэн. Гемофили-А, Б-тэй хүмүүсийн ураг төрлийн эмэгтэйчүүдэд далд тээгчийн шинж тэмдэгийг тодруулах 3 бүлэг, 28 асуулт бүхий асуумжыг авсан. Уг асуумжаар арьс хөхрөх, биений юм үргэлжлэх хугацаа, төрлөгийн дараах цус алдалтын байдал, гэмтэл мэс ажилбарын дараах цус алдалт зэргийг тодруулсан. Асуумж судалгааны үр дүнг молекул генетикийн шинжилгээгээр далд тээгч болон далд тээгч бус гарсан хоёр бүлэгт харьцуулсан. Тоон үзүүлэлтийг харьцуулахдаа Mann-Whitney U тест, Welch's t test, чанарын үзүүлэлтийг Fisher exact тест ашиглан статистикийн "R" программ дээр хийж гүйцэтгэсэн.

Үр дүн: Судалгаанд Гемофили А-тай оноштой 32 эрэгтэйн ураг төрлийн 50 эмэгтэй, Гемофили Б-ийн 8 гэр бүлээс 13 эмэгтэй, нийт 63 эмэгтэй судалгаанд хамрагдсан. Үүнээс 52 эмэгтэйд генийн мутацийн илрүүлгийн шинжилгээг хийсэн. Үлдсэн 11 эмэгтэйн ураг төрлийн эрэгтэйчүүдэд эмгэг мутаци олдоогүй тул далд тээгчийн байдал нь тодорхойлох шинжилгээ хийгдээгүй. Оролцогчдын тоо, дундаж нас, пробандын ураг төрлийн холбоог 1-р хүснэгтээр харуулав.

Хүснэгт 1. Судалгаанд оролцогч эмэгтэйчүүдийн ураг төрлийн холбоо

Оролцогчдын мэдээлэл	Гемофили А	Гемофили Б	Нийт
Тоо	50	13	63
Нас: (дундаж±СХ, жилээр)	32.0±12.4	26.8±10.8	
Пробандын ураг төрлийн холбоо			
- Пробандын эх	24	7	31
- Пробандын эгч, эмэгтэй дүү	7	3	10
- Пробандын нагац эгч	6	3	9
- Пробандын үеэл эгч, үеэл дүү	10	-	10
- Пробандын эмээ	2	-	2
- Пробандын охин	1	-	1

Товчлол: СХ, стандарт хазайлт

Гемофили А-ын тохиолдлын ураг төрлийн хамааралтай нийт 43 эмэгтэйн 26 нь (60.4%) далд тээгч, 17 нь (39.5%) тээгч биш байв. Гемофили Б-тэй 8 гэр бүлийн 6-д нь *F9* генийн эмгэг мутац тэдний ураг төрлийн 7 эмэгтэйд илэрсэн. Хөнгөн хэлбэрийн ГБ-тэй 1 гэр бүлд *F9* генийн промоторын 2 байршилд полиморфизм илэрсэн бөгөөд эх гомозигот, эмэгтэй дүү нь эрүүл генотиптэй байв (Хүснэгт 2).

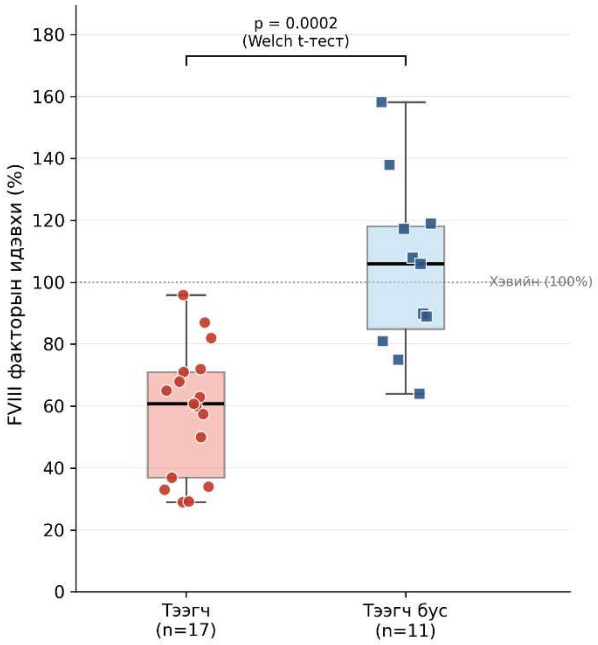
Хүснэгт 2. *F8*, *F9* генийн мутацийг ураг төрлийн эмэгтэйчүүдэд илрүүлсэн дүн

Илрүүлсэн мутац	Тээгч (26)	Тээгч биш (17)	Нийт (43)
ГА-гийн далд тээгчийн илрүүлэг			
1. Интрон-22 инверси	11	10	21
2. Интрон-1 инверси	3	2	5
3. Том делеци	2	1	3
4. Миссенс мутаци	6	2	8
5. Frameshift мутаци	3	2	5
6. Сплайсингийн мутаци	1	0	1
ГБ-гийн далд тээгчийн илрүүлэг	**N=7**	**N=2**	**N=9**
1. Миссенс мутаци	2	1	3
2. Frameshift мутаци	2	0	2
3. Нонсенс	2	0	2
4. Промоторын полиморфизм†	1‡	1	2

Тайлбар: †Эмгэг шинж чанар нь тодорхой бус SNP

Удмын асуумжаар гемофилитэй олон хүүхэд төрүүлсэн эх, эсвэл гемофилийн удмын өгүүлэмжтэй бүхий гемофилитэй нэг хүүхэд төрүүлсэн эх, гемофилитэй эцгийн төрсөн охин зэргийг гарцаагүй далд тээгч гэж ангилдаг. Бидний судалгаагаар гарцаагүй далд тээгч гэж тодорхойлсон 9 эмэгтэйн 1 нь молекул генетикийн шинжилгээгээр далд тээгч биш байв. Гемофилитэй хүү төрүүлсэн ч удмын өгүүлэмжгүй эмэгтэй, түүний эрүүл охин, удмын өгүүлэмжгүй гемофилитэй эрэгтэйн эгч, эмэгтэй дүү, нагац эгч, үеэл эмэгтэй эгч дүүсийг “далд тээгч байж болзошгүй” гэж үздэг бөгөөд генеалогийн анализаар энэ ангилалд 41 эмэгтэй тодорхойлогдсон. Молекул генетикийн шинжилгээгээр мутац илрүүлэхэд 17 (41%) нь далд тээгч биш болохыг бид баталлаа.

Молекул генетикийн шинжилгээгээр далд тээгч гэдэг нь батлагдсан 31, удмын зургаар батлагдсан 2 эмэгтэй нийт 33 далд тээгч эмэгтэйг молекул генетикийн шинжилгээгээр далд тээгч биш гэдэг нь батлагдсан 18 (ГА-ын далд тээгч 17, ГБ-ийнх 1) эмэгтэй, хоёр бүлэгт цус бүлэгнэлтийн факторын түвшин, далд тээгч эмэгтэйд илэрдэг эмнэлзүйн үндсэн шинж тэмдэгийг харьцуулахад ГА өвчний эмгэг генийн гетерозигот тээгч эмэгтэйчүүдийн FVIII:C дундаж идэвхжил тээгч биш эмэгтэйчүүдийнхээс статистик үнэн магадлалтай бага байв (Зураг 1).



Зураг 1. Далд тээгч болон тээгч биш эмэгтэйчүүдэд бүлэгнэлтийн VIII факторын дундаж түвшин

Далд тээгч эмэгтэйчүүдэд арьс салст амархан хөхрөх шинж тэмдэг далд тээгч биш эмэгтэйчүүдээс 6 дахин их тохиолдох магадлалтай байсан бол бусад шинж тэмдэг статистикийн хувьд ялгаат байдал ажиглагдсангүй. Далд тээгч эмэгтэйчүүдэд сарын тэмдэгийн үргэлжлэх хугацаа их байдаг ч бидний судалгаагаар ялгаа ажиглагдсангүй (Хүснэгт 3).

Хүснэгт 3. Далд тээгч болон тээгч бус эмэгтэйчүүдийн эмнэлзүйн шинжийн харьцуулалт

Үзүүлэлт	Тээгч эмэгтэй (n=32)	Тээгч биш (n=18)	Статистик	p-утга
Нас (дундаж±СХ, жил)	33.7±9.7	25.8±14.6		<0.05
FVIII:C идэвхжил (ОУН/дл; дундаж±СХ)	58.5±20.6 (n=17)	101±28.8 (n=11)	U=19.5§	<0.001**
Сарын тэмдгийн үргэлжлэх хугацаа (хоногоор)	4.7±1.3	4.3±0.7	U=260.0§	0.202
Сарын тэмдэг 5-аас дээш хоногоор ирдэг	37.5% (12/32)	17.6% (3/17)	OR 2.48 (0.72–8.5)	0.32
Арьс амархан хөхрөх шинж	19/33 (57.6%)	3/18 (16.7%)	OR=6.8 (1.46-24)	0.0069*
Гэмтлийн дараа удаан хугацаагаар цус алдаж байсан	2/33 (6.1%)	0/18 (0%)	OR=∞	0.534
Мэс заслын дараа удаан хугацаагаар цус алдаж байсан	5/33 (15.2%)	1/18 (5.6%)	OR=3 (0.33-28)	0.405
Төрлөгийн дараа удаан хугацаагаар цус алдаж байсан	3/33 (9.1%)	0/18 (0%)	-	0.544
Хамраас байнга цус гоождог	2/33 (6.1%)	2/18 (11.1%)	OR=0.52 (0.07-4)	0.607
Цус зогсоох эмчилгээ хийлгэсэн түүх	6/33 (18.2%)	2/18 (11.1%)	OR=1.7 (0.32-9.8)	0.696

Тайлбар: § Mann-Whitney U тест; OR, ODDs Ratio (харьцангуй эрсдэл); СХ, стандарт хазайлт

Хэлцэмж: Гемофили А, Б-өвчин нь хэдийгээр өөр өөр генийн мутациар үүсдэг ч эмнэлзүйн шинж тэмдэг нь ижил байдаг. Гемофилийн далд тээгч эмэгтэйд цус бүлэгнэлтийн VIII, IX факторын 22-150% хооронд хэлбэлздэг бөгөөд эмнэлзүйн шинж тэмдэг харьцангуй бүдэг байдагтай холбоотойгоор ихэвчлэн оношлогддогүй. Dunn N.F нарын судалгаагаар далд тээгчийн шинжилгээг судалгаанд хамрагдсан эмэгтэйчүүдийн 84% нь 16 наснаас өмнө хийлгэхийг илүү үзжээ.[10] Гемофили өвчний эмчилгээний факторын өндөр өртөг, олдоц муугаас болж хөгжиж буй болон буурай хөгжилтэй оронд пренаталь оношилгоогоор гемофилитэй эрэгтэй хүүхдийг оношилохыг илүүд үзэж байна. Гемофили өвчний далд тээгч эмэгтэйд илрэх хамгийн эрсдэлтэй нь төрлөгийн болон мэс заслын дараах цус тогтохгүй байх шинжүүд юм. Далд тээгчийг илрүүлэхэд скрининг шинжилгээгээр ГА-гийн хувьд сийвэнгийн VIII факторын идэвхи (FVIII:C) болон сийвэнгийн Вон Виллебрандын факторын антиген (vWF:Ag)-ий харьцаагаар тодорхойлсон олон судалгаа байдаг. Энэхүү харьцаа нь тээгч биш эрүүл эмэгтэйд 1:1 байдаг бол, далд тээгч эмэтэйд 0.7 буюу түүнээс доош болсон байдаг. Зарим судалгаанд тээгч болон тээгч биш хүмүүсийг ялган оношлох босго утга 75ОУН/дл дээр мэдрэг чанар 93%, өвөрмөц чанар 88%-тай байсан.[11]

Бидний судалгаагаар далд тээгч эмэгтэйчүүдийн FVIII факторын түвшин (FVIII:C 58.5±20.6ОУН/дл) нь тээгч биш эмэгтэйчүүдийнхээс (FVIII:C 101±28.8ОУН/дл) статистик үнэн магадтай бага байсан нь Iris Plug нар (60 болон 102ОУН/дл)[12], АУ С.нар (74 болон 142ОУН/дл; p<0.001)[13], Yoo K-Y нар (74.5 болон 106.1ОУН/дл; p<0.00001)[14]-ын судалгааны үр дүнтэй дүйж байв. Бусад судалгаанд тээгч эмэгтэйд төрлөгийн дараах цус алдалт, жижиг мэс заслын дараах цус алдалт, шүд авхуулсны дараа удаан хугацаагаар цус гоожих шинж тэмдэг статистик үнэн магадлалтай давамгай илэрч байсан[12,15] бол бидний судалгаанд энэ шинж тэмдэгүүд дээр ялгаа ажиглагдсангүй. Мөн далд тээгч эмэгтэйд шүд авхуулсны дараа болон мэс заслын дараа цус удаан хугацаагаар гоожих эрсдэл 2.3-2.4 дахин их байсан.[6] Бидний судалгаагаар мутац илрүүлэх шинжилгээг хийсэн нийт 50 эмэгтэйд удмын зургийн дүн шинжилгээг хийхэд 9 нь гарцаагүй далд тээгч, 41 нь далд тээгч байж болзошгүй гэсэн ангилалд багтаж байв. Далд тээгч байж болзошгүй 41 эмэгтэйн 41%(17) нь далд тээгч биш, 59%(24) нь далд тээгч мөн болохыг бид молекул генетикийн шинжилгээгээр баталгаажуулав. Удмын зургаар гарцаагүй далд тээгч нэг эмэгтэй молекул биологийн шинжилгээгээр далд тээгч биш гэж тодорхойлогдсоныг дахин баталгаажуулах шаардлагатай. Эсвэл энэ нь тухайн эмэгтэйн эцэг хүнд хэлбэрийн ГА-тай бөгөөд элэгний эс дэх мутант генийн мозайцизмтай холбоотой байж болно.

Дүгнэлт: Монголд оношлогдсон Гемофили А, Б-тэй эрэгтэйчүүдийн ураг төрлийн 50 эмэгтэйн 32 (64%) нь далд тээгч, 18 (36%) нь тээгч биш байв. Удмын зурагаар далд тээгч байж болзошгүй 41 эмэгтэйд молекул генетикийн шинжилгээ хийхэд 59%(24) нь тээгч, 41% (17) тээгч биш байв. Далд тээгч эмэгтэйчүүдийн сийвэнгийн бүлэгнэлтийн VIII фактор тээгч биш эмэгтэйчүүдийнхээс статистик үнэн магадлалтай бага байв (58.5±20.6ОУН/дл болон 101±28.8ОУН/дл; p<0.001). Далд тээгч эмэгтэйчүүдэд арьс амархан хөхөрдөг гэсэн өгүүлэмж статистикийн хувьд үнэн магадлалтай их байв (OR=6.8; p=0.0069).

Талархал: Энэхүү судалгаанд оролцсон хүмүүс болон АШУҮИС-ийн Био-анагаахын сургуулийн Молекул биологи-Удамзүйн тэнхимийн хамт олон, мөн судалгааны лабораторийн ажилд тусалсан шавь Д.Хонгорзул, Б.Пүрэвбуян, Н.Сарангэрэл нарт талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. Aug 2020;26 Suppl 6:1-158. doi:10.1111/hae.14046*

2. *Pezeshkpoor B, Pavlova A, Oldenburg J, El-Maarri O. F8 genetic analysis strategies when standard approaches fail. Hamostaseologie. 2014;34(2):167-73. doi:10.5482/hamo-13-08-0043*
3. *McVey JH, Rallapalli PM, Kemball-Cook G, et al. The European Association for Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD) Coagulation Factor Variant Databases: Important resources for haemostasis clinicians and researchers. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. Mar 2020;26(2):306-313. doi:10.1111/hae.13947*
4. *The Human Gene Mutation Database. Coagulation factor VIII. Accessed Aug, 2022. https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=F8*
5. *The Human Genome Mutation Database. F9 gene. Updated 2022. https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=F9*
6. *Mauser-Bunschoten EP. Symptomatic carriers of hemophilia. https://elearning.wfh.org/resource/symptomatic-carriers-of-hemophilia/*
7. *Shetty S, Ghosh K, Pathare A, Mohanty D. Carrier detection in haemophilia A families: comparison of conventional coagulation parameters with DNA polymorphism analysis - first report from India. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. Jul 1999;5(4):243-6. doi:10.1046/j.1365-2516.1999.00323.x*
8. *Feng Y, Li Q, Shi P, Liu N, Kong X, Guo R. Mutation analysis in the F8 gene in 485 families with haemophilia A and prenatal diagnosis in China. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2021;27(1):e88-e92. doi:https://doi.org/10.1111/hae.14206*
9. *М.Пүрэвдорж ИП, Б.Мөнхцэцэг, Т.Тунгалагтамир, Л.Содномцогт, С.Mannhalter, П.Эрхэмбулган. Монголд оношлогдсон Гемофили А, Б өвчний зарим тохиолдлуудад F8, F9 генийн мутацийг илрүүлсэн дүн. Original article Эрүүл Мэндийн Шинжлэх Ухаан Сэтгүүл. 2026;22(2):68.*
10. *DUNN NF, MILLER R, GRIFFIOEN A, LEE CA. Carrier testing in haemophilia A and B: adult carriers' and their partners' experiences and their views on the testing of young females. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2008;14(3):584-592. doi:https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2007.01649.x*
11. *Knobe KE, Ljung RC. Haemophilia B carrier detection by factor IX:C analysis; no impact of the type of mutation or severity of disorder. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. Jul 1999;5(4):238-42. doi:10.1046/j.1365-2516.1999.00331.x*
12. *Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AH, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. Blood. Jul 1 2006;108(1):52-6. doi:10.1182/blood-2005-09-3879*
13. *Ay C, Thom K, Abu-Hamdeh F, et al. Determinants of factor VIII plasma levels in carriers of haemophilia A and in control women. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. Jan 2010;16(1):111-7. doi:10.1111/j.1365-2516.2009.02108.x*
14. *Yoo K-Y, Jung S-Y, Choi J-Y, Park H-R, Park Y-S. Clinical Application of Factor VIII:C to VWF:Ag Ratio for the Screening of Haemophilia A Carriers. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(6):1686.*
15. *Miesbach W, Alesci S, Geisen C, Oldenburg J. Association between phenotype and genotype in carriers of haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. Mar 2011;17(2):246-51. doi:10.1111/j.1365-2516.2010.02426.x*

Comparison of phenotypic characteristics in carriers and non-carrier women of Hemophilia A and Hemophilia B

Purevdorj M[1], Batzorig B[2], Munkhtsetseg B[1], Otgonsuren D[3], Bolor A[4], Narankhuu R[5], Nurzeddulam D[6], Saruul T[6], Sodnomtsogt L[7], Erkhembulgan P[1], Purevdorj I[1]

[1]Department of Molecular biology and Genetics, School of Bio-Medicine, MNUMS
[2]Department of Epidemiology and Bio-statistics, School of Public Health, MNUMS
[3]Laboratory of Molecular genetics, Institute of Veterinary Medicine
[4]Doctor Tun LLC
[5]National Center for Maternal and Child Health-2
[6]First Central Hospital of Mongolia
[7]Institure of Neuroscience and Psychology, Mongolian Academy of Sciences, Ulaanbaatar, Mongolia
E-mail: purevdorj.m@mnums.edu.mn, Tel: +976-88065768

Abstract:

Background: Hemophilia A (HA) and hemophilia B (HB) are monogenic bleeding disorders caused by pathogenic variants in the F8and *F9* genes, respectively, which are located on the X chromosome and result in deficiencies of coagulation factor VIII (FVIII) and factor IX (FIX). The diseases predominantly affect males, while females are usually asymptomatic heterozygous carriers. Identification of female carriers among relatives of affected males is important for preventing bleeding complications associated with surgery and childbirth.

Aim: The main aim of this study was to detect carrier and non-carrier women and compare some phenotypes.

Materials and Methods: The study included 50 female relatives of 32 male patients diagnosed with hemophilia A and 13 female relatives of 8 male patients diagnosed with hemophilia B, giving a total of 63 female relatives. Molecular genetic testing was performed to identify the pathogenic variants previously detected in the probands and to determine the carrier status of female relatives. Among them, 33 confirmed carriers and 18 non-carriers completed a 28-item questionnaire comprising three sections to assess bleeding-related symptoms. The questionnaire evaluated easy bruising, duration of menstruation, postpartum bleeding, and bleeding following injuries, surgical procedures, and dental procedures. Questionnaire findings were compared between molecularly confirmed carriers and non-carriers. Continuous variables were compared using the Mann–Whitney U test, while categorical variables were analyzed using Fisher's exact test in R software. In female relatives of patients with hemophilia A, plasma FVIII activity was also measured.

Results: Molecular genetic testing was performed in 52 female relatives. Eleven women were excluded from carrier-status analysis because no pathogenic variant was identified in the *F8* or *F9* gene of their respective probands. Among 43 female relatives of patients with hemophilia A who underwent carrier testing, 26 (60.4%) were identified as carriers and 17 (39.5%) as non-carriers. Among eight male patients with hemophilia B, pathogenic *F9* variants were identified in six; among their seven female relatives, six were confirmed carriers and one was a non-carrier. The mean FVIII activity among heterozygous HA carriers was 58.5±20.6 IU/dL (n=17), which was significantly lower than that of non-carriers (101±28.8 IU/dL; $p<0.001$). Of the nine bleeding-related symptoms assessed, only easy bruising of the skin was significantly more common among carriers (OR=6.8; p=0.0069). Although prolonged menstrual bleeding and bleeding after childbirth, surgery, or dental procedures were reported among some carriers, no statistically significant differences were observed between carriers and non-carriers.

Conclusion: Among female relatives of males diagnosed with Hemophilia A or B in Mongolia, 32 (64%) of 50 women were identified as carriers and 18 (36%) as non-carriers. Plasma FVIII activity was significantly lower in HA carriers than in non-carriers (58.5±20.6 IU/dL vs. 101±28.8 IU/dL; $p<0.001$). Easy bruising was significantly more frequent among carriers (OR=6.8; p=0.0069). These findings support the importance of molecular genetic testing for identifying female carriers and recognizing women who may be at increased risk of bleeding, particularly in the context of surgery and childbirth.

Keywords: Hemophilia A, hemophilia B, *F8*, *F9*, Mongolia, Carrier