

ТОТАЛЬНОЕ ЭНДОПРОТЕЗИРОВАНИЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ЖЕНЩИНЫ С ТЯЖЕЛОЙ ФОРМОЙ ГЕМОФИЛИИ А

Зоренко В. Ю.^{*}, Королева А. А., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е., Пшеничникова О. С., Сурин В. Л.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Гемофилия — сцепленное с X-хромосомой наследственное нарушение свертываемости крови, вызванное недостаточностью фактора свертывания крови (F) VIII или FIX. Гемофилией болеют преимущественно мужчины. Крайне редко заболевание может наблюдаться у женщин, что наиболее часто ассоциировано с асимметричной инактивацией X-хромосомы. Степень тяжести и клинические проявления гемофилии у женщин не отличаются от таковых у мужчин.

Цель — представить клиническое наблюдение оперативного лечения гемофилической артропатии у женщины с тяжелой формой гемофилии А.

Основные сведения. Больная Т., 39 лет, поступила с предварительным диагнозом: наследственный дефицит FVIII. Отмечалось удлинение активированного частичного тромбопластинового времени до 68,8 сек, высокая активность фактора фон Виллебранда (222 %) и концентрации антигена фактора Виллебранда (178,1 мг/л), снижение плазменной активности FVIII до 1,6 %. По данным молекулярно-генетического анализа в гене *F8* была выявлена инверсия интрона 22, ассоциирующаяся с тяжелой формой гемофилии А. В течение жизни у нее наблюдались гемартрозы коленных, голеностопных и локтевых суставов, что привело к развитию тяжелой артропатии различной степени выраженности. Больной были выполнены эндопротезирование левого коленного сустава и артролиз левого голеностопного сустава. Послеоперационный период протекал без осложнений. Заместительная гемостатическая терапия проводилась рекомбинантным препаратом FVIII.

Ключевые слова: гемофилия А, инверсия в гене *F8* (inv22), эндопротезирование коленного сустава

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело финансовой поддержки.

Для цитирования: Зоренко В.Ю., Королева А.А., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Пшеничникова О.С., Сурин В.Л. Тотальное эндопротезирование коленного сустава у женщины с тяжелой формой гемофилии А. Гематология и трансфузиология. 2023; 68(1): 80–87. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-80-87>

TOTAL KNEE ARTHROPLASTY IN A FEMALE WITH A SEVERE FORM OF HEMOPHILIA A

Zorenko V. Yu.^{*}, Koroleva A. A., Polyanskaya T. Yu., Karpov E. E., Pshenichnikova O. S., Surin V. L.

National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Hemophilia is an X-linked hereditary blood clotting disorder caused by insufficiency of blood clotting factor VIII or IX that affects mainly men. In extremely rare cases, the disease can be observed in women, which is most often associated with asymmetric inactivation of the X chromosome. The severity of hemophilia in women does not differ from that in men.

Aim — to present a clinical observation of surgical treatment of stage 4 hemophilic arthropathy in a woman with severe hemophilia A.

Main findings. Female patient T., 39 years old, was admitted to the National Medical Research Center for Hematology with a preliminary diagnosis: hereditary deficiency of factor VIII. She had an extension of the APTT to 68.8 sec, a high level of Willebrand factor activity — 222 %, and the concentration of Willebrand factor antigen of 178.1 mg/l, and a decrease in the level of factor VIII to 1.6 %. According to molecular genetic analysis, intron 22 inversion associated with severe hemophilia A was detected in the *F8* gene. Throughout the patient's life, hemarthrosis of the knee, ankle and elbow joints were observed, which led to the development of severe arthropathy of varying severity. The woman underwent total knee arthroplasty and arthrolysis of the left ankle joint. The postoperative period proceeded without complications. Hemostatic replacement therapy was performed with a recombinant factor VIII.

Keywords: hemophilia A, inversion in the *F8* gene (inv22), knee arthroplasty

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Zorenko V.Yu., Koroleva A.A., Polyanskaya T. Yu., Karpov E.E., Pshenichnikova O.S., Surin V.L. Total knee arthroplasty in a female with a severe form of hemophilia A. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2023; 68(1): 80–87 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2023-68-1-80-87>

Введение

Гемофилия — это сцепленное с X-хромосомой наследственное нарушение свертываемости крови, вызванное недостаточностью или отсутствием фактора свертывания крови VIII (FVIII) (гемофилия A) или фактора IX (FIX) (гемофилия B), что происходит в результате мутаций в генах *F8* и *F9*, кодирующих эти факторы, соответственно [1, 2]. В связи с тем что при гемофилии наблюдается рецессивный тип наследования, для проявления заболевания необходимо отсутствие неповрежденного аллеля гена. Поскольку гены, кодирующие FVIII и FIX, расположены на X-хромосоме, гемофилией, как правило, болеют мужчины, так как они не имеют возможности получить от отца X-хромосому с неповрежденным геном, продукт которого компенсировал бы наличие

мутации, полученной от матери. Основным клиническим проявлением гемофилии является склонность к кровотечениям. Наиболее часто происходят кровоизлияния в крупные суставы (70–90 %), реже возникают межмышечные гематомы (20–40 %) [3].

Для больных с тяжелой (FVIII ≤ 1 %) и среднетяжелой (FVIII 1–5 %) формами заболевания характерны спонтанные кровоизлияния в крупные суставы, обширные гематомы мягких тканей. У больных с легкой формой гемофилии (FVIII > 5 %) геморрагический синдром возникает, как правило, вследствие каких-либо травм или при оперативных вмешательствах. Часто рецидивирующие гемартрозы приводят к развитию хронического синовита и в последующем — гемофилической артропатии крупных суставов различной степени выраженности [4, 5].

Как уже было упомянуто выше, обычно гемофилией болеют мужчины, а женщины являются бессимптомными носительницами мутации. Однако в ряде случаев заболевание может развиваться и у женщин [6], у которых обе X-хромосомы несут повреждения гена фактора свертывания крови, поэтому компенсировать недостаток или отсутствие FVIII они не могут. Это может произойти, если такая женщина получила одну поврежденную X-хромосому от отца, больного гемофилией, а вторую поврежденную копию гена — от матери-носительницы. Кроме того, обе хромосомы могут быть повреждены, если одну из них она получила от отца, больного гемофилией, а вторая хромосома повредилась в яйцеклетке в процессе оогенеза у матери-носительницы [7]. Однако чаще всего клиническое проявление гемофилии у женщин-гетерозиготных носительниц мутаций в гене FVIII (*F8*) ассоциировано с асимметричной инактивацией X-хромосомы, причем манифестирует заболевание уже в раннем возрасте [8]. Асимметричная инактивация X-хромосомы обязательно ассоциирована с заболеваниями, она в той или иной степени встречается и у здоровых женщин. Асимметричная инактивация может быть не только врожденной, и вероятность ее возникновения увеличивается с возрастом, что может объясняться постепенным истощением пула стволовых клеток и все более выраженным клональным характером кроветворения [9].

Степени тяжести и клинические проявления гемофилии у женщин не отличаются от таковых у мужчин. Гемофилия у женщин встречается крайне редко, поэтому представляет особый интерес опыт оперативного лечения гемофилической артропатии у женщины с гемофилией А [10].

Цель настоящей публикации — представить клиническое наблюдение оперативного лечения гемофилической артропатии у женщины с тяжелой формой гемофилии А.

Клиническое наблюдение

Больная Т., 39 лет, поступила в травматолого-ортопедическое отделение ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России с предварительным диагнозом: наследственный дефицит FVIII, деформирующий артроз коленных, голеностопных, локтевых, плечевых и тазобедренных суставов. Первые проявления болезни возникли у нее в детском возрасте в виде частых носовых, десневых кровотечений, кровоизлияний во все крупные суставы, отмечались также эпизоды макрогематурии, в пубертатном периоде — меноррагии.

При обследовании у нее было выявлено снижение плазменной активности FVIII. Проводили дифференциальную диагностику между болезнью Виллебранда и наследственным дефицитом FVIII. Однако окончательный диагноз установлен не был из-за проблем с проведением лабораторного обследования по месту

жительства, где активность фактора фон Виллебранда (vWF) было невозможно выполнить.

В течение жизни наиболее часто наблюдались гемартрозы коленных, голеностопных и локтевых суставов, с частотой до 2–3 раз в месяц, что привело к развитию тяжелой артропатии различной степени выраженности. Получала заместительную гемостатическую терапию криопреципитатом и свежезамороженной плазмой (СЗП) по факту кровотечения. В анамнезе у нее было несколько хирургических вмешательств: оперативное лечение по поводу разрыва кисты яичника, внематочной (трубной) беременности, что сопровождалось повышенной кровоточивостью, в связи с чем хирургическое пособие проводили на фоне заместительной гемостатической терапии СЗП и криопреципитатом.

В 2010 г. ей было выполнено экстракорпоральное оплодотворение. Беременность завершилась срочными родами, родоразрешение — естественным путем на фоне гемостатической терапии СЗП, кровопотеря была небольшая. Родила двух девочек. Одна девочка здорова, у второй — множественные генетические мутации, включая синдром Дауна, в результате чего в возрасте 2 месяцев ребенок умер.

После родов гемостатическую терапию не проводили. На 7-е сутки у больной развилось маточное кровотечение, которое приобрело неконтролируемое течение. По жизненным показаниям была выполнена экстирпация матки. Со слов больной, наследственный анамнез в виде клинических проявлений нарушения гемостаза неотягощен. По месту жительства было проведено обследование близких родственников (мать, отец, родная сестра), по данным которого нарушения гемостаза не выявлены. Заместительную гемостатическую терапию препаратами FVIII (плазматический FVIII в комбинации с vWF) стала получать только начиная с возраста 37 лет по факту кровотечения.

При осмотре в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России коленные, голеностопные, локтевые, плечевые суставы у нее были деформированы, дефикированы, движения в них в разной степени ограничены. Она предъявляла жалобы на боли различной интенсивности во всех перечисленных суставах, которые усиливались при незначительной физической нагрузке. Наиболее выраженный болевой синдром был в левом коленном и левом голеностопном суставах. Объем движений в левом коленном суставе — в пределах 150/100 градусов, имелась стойкая сгибательно-разгибательная контрактура. Левый голеностопный сустав был деформирован, движения в нем были ограничены в пределах 30 градусов. При выполнении рентгенологического исследования левого коленного и левого голеностопного суставов были выявлены признаки деформирующего артроза 4-й степени (рис. 1 и 2).



А/А **Б/Б**
Рисунок 1. Рентгенограмма левого коленного сустава (А — прямая проекция, Б — боковая проекция): резкое сужение суставной щели; суставные поверхности деформированы, уплощены, с признаками субхондрального склероза, наличием краевых остеофитов; межмыщелковые возвышения частично разрушены, надколенник деформирован, гипертрофирован, костная структура неоднородно разрежена
Figure 1. X-ray of the left knee joint (A — direct projection, B — lateral projection): sharp narrowing of the joint space; the articular surfaces are deformed, flattened, with signs of subchondral sclerosis, the presence of marginal osteophytes; the intercondylar eminences are partially destroyed, the patella is deformed, hypertrophied, the bone structure is heterogeneously sparse

По данным обследования, отмечалось удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) до 68,8 сек (норма — 29,0–36,0 сек), высокая активность vWF — 222 % (норма — 50–150 %) и концентрации антигена vWF — 178,1 мг/л (норма — 50,0–150,0 мг/л), низкая активность FVIII — 1,6 %.

При помощи электрофореза в агарозном геле и вестерн-блоттинга проведен анализ мультимерного состава vWF плазмы крови больной, по результатам которого отличий от плазмы доноров не выявлено (рис. 3).



Рисунок 3. Электрофореграмма мультимерного анализа vWF: 1 — образец плазмы больной, 2 — контрольный образец плазмы
Figure 3. Electrophoregram of multidimensional analysis of von Willebrand factor: 1 — patient plasma sample, 2 — control plasma sample



А/А **Б/Б**
Рисунок 2. Рентгенограмма левого голеностопного сустава (А — прямая проекция, Б — боковая проекция): отмечается резкое сужение суставной щели; сочленяющиеся суставные поверхности неровные, с признаками выраженного субхондрального склероза, с наличием краевых остеофитов; таранная кость деформирована, уплощена; суставные поверхности таранно-пяточного сочленения склерозированы, отмечаются костные разрастания; структура костей диффузно разрежена
Figure 2. X-ray of the left ankle joint (A — direct projection, B — lateral projection): sharp narrowing of the joint space; articulating articular surfaces are uneven, with signs of severe subchondral sclerosis, with the presence of marginal osteophytes; the talus is deformed, flattened; the articular surfaces of the talocalcaneal joint are sclerosed, bone growths are noted; the bone structure is diffusely sparse

С целью дальнейшей дифференциальной диагностики был выполнен молекулярно-генетический анализ на носительство гемофилии А, показавший наличие у больной в гене *F8* распространенной мутации — инверсии интрона 22 inv22, ассоциирующей с тяжелой формой гемофилии А, в гетерозиготной форме. При секвенировании всех функционально важных участков гена *F8*, включающих все 26 экзонов, экзон-интронные сочленения и промоторную область, никаких отклонений от референсной нуклеотидной последовательности (GeneBank NCBI, NG_011403) не выявлено. Для проверки асимметрии в инактивации X-хромосомы применили известный HUMARA-тест с использованием ПЦР микросателлитного локуса в гене *AR* (ранее известный как *HUMARA* — *HUMAn Androgen Receptor*) [11] до и после гидролиза геномной ДНК рестрикционной эндонуклеазой HpaII, не способной расщеплять метилированные сайты C5m-CGG. В результате этого теста была показана асимметрия в инактивации X-хромосомы, близкая к 100 % (рис. 4).

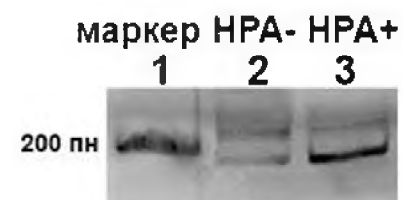


Рисунок 4. Электрофореграмма аллелей STR гена *AR*: трек 1 — маркер 100bp, трек 2 — до обработки HpaII, трек 3 — после обработки HpaII
Figure 4. Electrophoregram of the STR alleles of the *AR* gene: track 1 — 100bp marker, track 2 — before HpaII processing, track 3 — after HpaII processing



А/А

Б/В

Рисунок 5. Рентгенограмма левого коленного сустава, состояние после тотального эндопротезирования (А — прямая проекция, Б — боковая проекция)

Figure 5. X-ray of left knee joint, condition after total arthroplasty (A — direct projection, B — lateral projection)



Рисунок 6. Рентгенограмма левого голеностопного сустава, состояние после артролиза

Figure 6. X-ray of left ankle joint, after arthrolysis

При обследовании дочери больной установлено, что она также является гетерозиготной носительницей инверсии inv22. Однако на данный момент клинических проявлений нарушения гемостаза у девочки нет.

С профилактической целью во время госпитализации больной проводили заместительную гемостатическую терапию концентратом FVIII, полученным из плазмы, из расчета 30 МЕ/кг массы тела, в результате чего отмечено увеличение плазменной активности FVIII до 108,7 %, одновременно с чем увеличилась активность vWF до 307 %, что могло привести к тромботическим осложнениям. В связи с этим больная была

переведена на терапию рекомбинантным препаратом FVIII. При введении рекомбинантного препарата FVIII в дозе 30 МЕ/кг массы тела отмечено увеличение плазменной активности FVIII до 45–50 %, но при этом активность vWF не превышала 140–150 %. Таким образом в дальнейшем заместительная гемостатическая терапия проводилась рекомбинантным препаратом FVIII, мороктокогом альфа, эффективность которого была подтверждена результатами клинических исследований [12, 13, 14].

После отработки тактики гемостатической терапии больной было выполнено оперативное вмешательство в объеме эндопротезирования левого коленного сустава (рис. 5) и артролиз левого голеностопного сустава (рис. 6).

При проведении эндопротезирования левого коленного сустава, наряду с грубыми деформирующими изменениями суставных поверхностей, отмечались выраженные явления остеопороза эпифизов костей.

Интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде плазменную активность FVIII в крови поддерживали в пределах 100–110 %, АЧТВ — в пределах нормы. Далее дозу вводимого препарата FVIII уменьшили. Послеоперационный период протекал без осложнений. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением. Были начаты занятия по лечебной физкультуре (ЛФК), направленные на разработку движений в оперированных суставах. На момент выписки объем движений в левом коленном суставе составлял 180/100 градусов. Боли в левом коленном и левом голеностопном суставах не беспокоили. Больная была переведена на постоянную профилактическую гемостатическую терапию рекомбинантным препаратом FVIII.

Спустя 16 месяцев после оперативного вмешательства, в результате травмы, возникшей вследствие падения с высоты, больная получила множественные переломы конечностей: перелом дистального отдела правой лучевой кости без смещения, межмыщелковый перелом левой плечевой кости без смещения, надмыщелковый перелом правой бедренной кости и многооскольчатый перипротезный перелом левой бедренной кости.

Для проведения оперативного лечения больная вновь была госпитализирована в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. На момент госпитализации состояние ее было тяжелым, обусловлено множественными травмами. Она предъявляла жалобы на сильные боли в области переломов костей конечностей. Верхние и нижние конечности были фиксированы гипсовыми повязками. В области левого бедра, правого и левого предплечий имелись напряженные гематомы. Неврологических нарушений не было.

Учитывая тяжесть состояния и характер переломов, было решено ограничиться оперативным вмешатель-

ством только в области перипротезного перелома левой бедренной кости. Лечение остальных переломов проводили консервативно, путем иммобилизации конечностей гипсовыми повязками.

На фоне заместительной гемостатической терапии рекомбинантным препаратом FVIII был выполнен накостный остеосинтез перипротезного перелома дистальной части левой бедренной кости при помощи пластины LCP (lockable compression plate — компрессионная блокируемая пластина). Гемостаз интраоперационно и в послеоперационном периоде осуществляли рекомбинантным препаратом FVIII.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Рана зажила первичным натяжением. Швы в области послеоперационной раны удалили на 14-е сутки. Была начата активизация больной. Отмечалась замедленная консолидация отломков в зонах переломов, что потребовало длительной иммобилизации конечностей в ортезах и ходьбы с дополнительной опорой на костыли. Нижние конечности были фиксированы в функциональных ортезах с шарнирами, что позволило начать постепенную разработку движений в коленных суставах. Проводили профилактическую заместительную гемостатическую терапию рекомбинантным препаратом FVIII, реабилитацию, занятия ЛФК. Консолидация отломков была достигнута лишь спустя 7 мес. после операции.

Обсуждение

В представленном клиническом наблюдении описано течение редко встречающейся гемофилии А у женщин [15]. Проведенное молекулярно-генетическое исследование показало, что больная является гетерозиготной носительницей распространенной инверсии в гене *F8* (inv22). Данная мутация представляет собой крупную перестройку, ответственную за 40–50 % случаев тяжелой формы гемофилии А [16]. Инверсия в области интрона 22 обусловлена гомологичной внутрихромосомной рекомбинацией между интронным

участком (Int22h1) и его внегенными почти полными гомологами (Int22h2 и Int22h3), расположенными ближе к теломере на расстоянии 300–400 п.н. от начала гена, в результате чего большая часть гена меняет свою ориентацию, и он становится нефункциональным [9]. В редких случаях гемофилия А у женщин обусловлена наличием мутаций в обоих аллелях гена *F8*, однако в данном клиническом случае было показано, что кроме инверсии inv22 в гетерозиготном состоянии никаких других нарушений в гене *F8* у больной не было. Как правило, клиническое проявление гемофилии А у гетерозиготных носительниц мутаций в гене *F8* ассоциируется с асимметричной инактивацией X-хромосомы. Проведенный HUMARA-тест выявил у больной 100%-ное отклонение от равновесия в метилировании X-хромосом, обуславливающим их инактивацию. К сожалению, данный тест не дает возможности судить о том, какая именно X-хромосома подверглась инактивации: нормальная или несущая мутацию в гене *F8*, однако нет никаких оснований сомневаться в том, что в данном случае речь идет о преимущественной инактивации хромосомы с нормальным геном.

Часто диагностика сопряжена с трудностями ввиду редкости патологии. Клиническое течение тяжелой формы гемофилии у женщин не отличается от такового у мужчин и в основном проявляется поражением опорно-двигательного аппарата в результате часто рецидивирующих кровоизлияний в суставы, что приводит к развитию тяжелой артропатии. Более того, одним из основных осложнений являются ежемесячные интенсивные маточные кровотечения [8].

Для предотвращения развития артропатии и жизнеугрожающих кровотечений таким больным показана профилактическая заместительная гемостатическая терапия. В случае необходимости выполнения оперативного вмешательства в послеоперационном периоде следует проводить заместительную гемостатическую терапию концентратами FVIII в достаточном объеме [17, 18].

Литература

1. Schramm W. The history of haemophilia — A short review. *Thromb Res.* 2014; 134(Suppl 1): S4–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.020.
2. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: НьюДиамед; 2006.
3. Franchini M., Mannucci P.M. Past, present and future of hemophilia: A narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 24. DOI: 10.1186/1750-1172-7-24.
4. Rodríguez-Merchán E.C. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: Current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev.* 2019; 4(5): 165–73. DOI: 10.1302/2058-5241.4.180090.
5. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю., Карпов Е.Е. Современные представления о патогенезе гемофилической артропатии. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2015; 14(3): 5–12. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-3-5-12.

References

1. Schramm W. The history of haemophilia — A short review. *Thromb Res.* 2014; 134(Suppl 1): S4–9. DOI: 10.1016/j.thromres.2013.10.020.
2. Andreev Yu.N. Many-faced hemophilia. Moscow: NewDiamed Publ.; 2006. (In Russian).
3. Franchini M., Mannucci P.M. Past, present and future of hemophilia: A narrative review. *Orphanet J Rare Dis.* 2012; 7: 24. DOI: 10.1186/1750-1172-7-24.
4. Rodríguez-Merchán E.C. The role of orthopaedic surgery in haemophilia: Current rationale, indications and results. *EFORT Open Rev.* 2019; 4(5): 165–73. DOI: 10.1302/2058-5241.4.180090.
5. Polyanskaya T.Yu., Zorenko V.Yu., Karpov E.E. Modern concepts of the pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2015; 14(3): 5–12. DOI: 10.24287/1726-1708-2015-14-3-5-12. (In Russian).

6. Byams V.R., Kouides P.A., Kulkarni R., et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011; 17(Suppl 1): 6–13. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02558.x.
7. Miller C.H., Bean C.J. Genetic causes of haemophilia in women and girls. 2021; 27(2): e164–79. DOI: 10.1111/hae.14186.
8. Di Michele D.M., Gibb C., Lefkowitz J.M., et al. Severe and moderate haemophilia A and B in US females. *Haemophilia*. 2014; 20(2): 136–43. DOI: 10.1111/hae.12364.
9. Busque L., Mio R., Mattioli J., et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: Lyonization ratios vary with age. *Blood*. 1996; 88(1): 59–65. DOI: 10.1182/blood.V88.1.59.59.
10. Miller C.H., Soucie J.M., Byams V.R., et al. Women and girls with hemophilia receiving care at specialized Hemophilia Treatment Centers in the United States. *Haemophilia*. 2021; 27(6): 1037–44. DOI: 10.1111/hae.14403.
11. Allen R.C., Zoghbi H.Y., Moseley A.B., et al. Methylation of Hpall and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet*. 1992; 51(6): 1229–39.
12. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12(2): 30–7.
13. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты I-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12(3): 29–37.
14. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2013; 12(4): 31–7.
15. Hermans C., Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018; 24(Suppl 6): 29–36. DOI: 10.1111/hae.13502.
16. He Z., Chen J., Xu S., et al. A strategy for the molecular diagnosis in hemophilia A in Chinese population. *Cell Biochem Biophys*. 2013; 65(3): 463–72. DOI: 10.1007/s12013-012-9450-2.
17. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е. и др. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62(2): 70–4. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74.
18. Зоренко В.Ю., Хоробрых Л.С., Полянская Т.Ю. и др. Эндопротезирование коленного сустава у больного гемофилией А. *Проблемы гематологии и переливания крови*. 2006; 2: 58–60.

Информация об авторах

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделением травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: v.zorenko@mail.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

6. Byams V.R., Kouides P.A., Kulkarni R., et al. Surveillance of female patients with inherited bleeding disorders in United States Haemophilia Treatment Centres. *Haemophilia*. 2011; 17(Suppl 1): 6–13. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02558.x.
7. Miller C.H., Bean C.J. Genetic causes of haemophilia in women and girls. 2021; 27(2): e164–79. DOI: 10.1111/hae.14186.
8. Di Michele D.M., Gibb C., Lefkowitz J.M., et al. Severe and moderate haemophilia A and B in US females. *Haemophilia*. 2014; 20(2): 136–43. DOI: 10.1111/hae.12364.
9. Busque L., Mio R., Mattioli J., et al. Nonrandom X-inactivation patterns in normal females: Lyonization ratios vary with age. *Blood*. 1996; 88(1): 59–65. DOI: 10.1182/blood.V88.1.59.59.
10. Miller C.H., Soucie J.M., Byams V.R., et al. Women and girls with hemophilia receiving care at specialized Hemophilia Treatment Centers in the United States. *Haemophilia*. 2021; 27(6): 1037–44. DOI: 10.1111/hae.14403.
11. Allen R.C., Zoghbi H.Y., Moseley A.B., et al. Methylation of Hpall and HhaI sites near the polymorphic CAG repeat in the human androgen-receptor gene correlates with X chromosome inactivation. *Am J Hum Genet*. 1992; 51(6): 1229–39.
12. Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V., et al. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of Octofactor (results of a phase I clinical trial in patients with hemophilia A). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2013; 12(2): 30–7. (In Russian).
13. Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., et al. Efficacy and safety of Octofactor in the prophylactic treatment of patients with severe and moderate hemophilia A (results of the 1st part of a phase II–III clinical trial). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2013; 12(3): 29–37. (In Russian).
14. Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., et al. Efficacy and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A (results of the 2nd part of the phase II and III clinical trial). *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2013; 12(4): 31–7. (In Russian).
15. Hermans C., Kulkarni R. Women with bleeding disorders. *Haemophilia*. 2018; 24(Suppl 6): 29–36. DOI: 10.1111/hae.13502.
16. He Z., Chen J., Xu S., et al. A strategy for the molecular diagnosis in hemophilia A in Chinese population. *Cell Biochem Biophys*. 2013; 65(3): 463–72. DOI: 10.1007/s12013-012-9450-2.
17. Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., et al. Experience of joint replacement in the management of hemophilic arthropathy. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2017; 62(2): 70–4. DOI: 10.18821/0234-5730-2017-62-2-70-74. (In Russian).
18. Zorenko V.Yu., Khorobrykh L.S., Polyanskaya T.Yu., et al. Knee arthroplasty in patients with hemophilia. *Problemy gematologii i perelivaniya krvi*. 2006; 2: 58–60. (In Russian).

Information about the authors

Vladimir Y. Zorenko, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Traumatology and Reconstructive and Restorative Orthopedics for Patients with Hemophilia, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: v.zorenko@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2049-850X>

Королева Анастасия Александровна, травматолог-ортопед отделения травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: koroleva_13-88@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0379-418X>

Полянская Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, травматолог-ортопед отделения травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: polyantat@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

Карпов Евгений Евгеньевич, травматолог-ортопед отделения травматологии и реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: karpov.evg@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1464-8652>

Пшеничникова Олеся Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной инженерии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

Сури́н Вадим Леонидович, заведующий лабораторией геномной инженерии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

*** Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 17.01.2023

Принята в печать: 20.03.2023

Anastasiya A. Koroleva, Physician, Department of Traumatology and Reconstructive and Restorative Orthopedics for Patients with Hemophilia, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: koroleva_13-88@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0379-418X>

Tatyana Y. Polyanskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Orthopedic Traumatologist, Department of Traumatology and Reconstructive and Restorative Orthopedics for Patients with Hemophilia, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: polyantat@rambler.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4143-3094>

Evgenii E. Karpov, Physician, Department of Traumatology and Reconstructive and Restorative Orthopedics for Patients with Hemophilia, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: karpov.evg@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1464-8652>

Olesya S. Pshenichnikova, Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: pshenichnikovaolesya@gmail.com
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5752-8146>

Vadim L. Surin, Head of the Laboratory of Genetic Engineering, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: vadsurin@mail.ru
ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1890-4492>

*** Corresponding author**

Received 17.01.2023

Accepted 20.03.2023