

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2022-9-3-56-64>

## Есть ли место заместительной терапии гемофилии А у детей в настоящем и будущем?

П.А. Жарков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Павел Александрович Жарков [pavel.zharkov@fccho-moscow.ru](mailto:pavel.zharkov@fccho-moscow.ru)

В последние годы мы наблюдаем революцию в области лечения пациентов с гемофилией А (ГА). Появление новых методов нефакторной и развитие генной терапии ставят перед врачами закономерный вопрос: каковы перспективы классического лечения ГА с применением концентратов факторов? Особенно это касается пациентов с ингибиторной формой ГА (ИГА), для которых до настоящего времени единственной опцией по снижению частоты геморрагических проявлений являлось использование препаратов шунтирующего действия, не позволяющих добиться полного контроля кровотечений. Улучшение результатов лечения больных ИГА было возможно только при полной эрадикации ингибиторов. Наиболее эффективным и безопасным методом, позволяющим избавиться от ингибиторов, является проведение терапии индукции иммунной толерантности (ИИТ). С появлением эмицизумаба и по-настоящему фантастических результатов его применения у пациентов с ИГА все чаще перед врачами встает вопрос о необходимости проведения ИИТ. Особенно остра эта проблема у детей с ИГА.

В данном обзоре представлены основные сведения о современных достижениях в терапии ГА, а также определено место препаратов заместительной терапии в настоящем и будущем.

**Ключевые слова:** гемофилия А, ингибитор, индукция иммунной толерантности, лечение, фактор, дети

**Для цитирования:** Жарков П.А. Есть ли место заместительной терапии гемофилии А у детей в настоящем и будущем? Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2022;9(3):56–64.

### Информация об авторах

П.А. Жарков: д.м.н., врач-педиатр, врач-гематолог консультативного отделения, заведующий отделом патологии гемостаза НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [pavel.zharkov@fccho-moscow.ru](mailto:pavel.zharkov@fccho-moscow.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

### Вклад авторов

П.А. Жарков: разработка научной концепции и дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, сбор и анализ данных, написание текста рукописи, подготовка списка литературы, составление резюме

## Is there any place for replacement therapy of hemophilia A in children in present and future?

P.A. Zharkov

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

In recent years, we have seen a revolution in the treatment of patients with hemophilia A. The emergence of new methods of non-factor and the development of gene therapy raise a natural question for doctors: what are the prospects for the classical treatment of hemophilia A using factor concentrates? This is especially true for patients with hemophilia A and inhibitors (HAI), for whom, until now, the only option to reduce the frequency of hemorrhagic manifestations has been the use of bypassing agents that do not allow complete control of bleeding. Improving the results of treatment of patients with HAI was possible only with complete eradication of inhibitors. The most effective and safe method to get rid of inhibitors is immune tolerance induction therapy (ITI). With the advent of emicizumab and the truly fantastic results of its use in patients with HAI, doctors are increasingly faced with the question of the need for ITI. This issue is especially acute in children with HAI.

This review provides basic information about modern advances in the treatment of hemophilia A, and also determines the place of substitution therapy drugs in the present and future.

**Key words:** hemophilia A, inhibitors, immune tolerance induction, treatment, factor, children

**For citation:** Zharkov P.A. Is there any place for replacement therapy of hemophilia A in children in present and future? Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2022;9(3):56–64.

### Information about the authors

P.A. Zharkov: Dr. of Sci. (Med.), Pediatrician, Hematologist Outpatient Consultative Unit, Head of the Hemostasis Pathology Department at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: [pavel.zharkov@fccho-moscow.ru](mailto:pavel.zharkov@fccho-moscow.ru); <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>, Web of Science ResearcherID: AAP-9203-2020

### Authors' contributions

P.A. Zharkov: development of scientific concept and article design, review of publications on the topic of the article, collection and analysis of the material, writing of the text of the article, preparation of a list of references, composing a resume

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

## Введение

Заместительная терапия остается «золотым стандартом» лечения гемофилии А (ГА) [1, 2], позволившем коренным образом изменить жизнь пациентов. Однако данный вид терапии требует повторных внутривенных введений, а также ассоциирован с формированием ингибирующих антител (ингибиторов). Так, ингибиторы выявляются у 25–40 % ранее не леченных или минимально леченных пациентов. Большинство ингибиторов выявляется в первые 50 дней введений, а риск возникновения ингибиторов сохраняется на протяжении 150 первых введений концентрата. Таким образом, наиболее часто данное осложнение регистрируется у детей в возрасте младше 5 лет [3–6]. Высокая активность детей, наряду с ограниченным венозным доступом, создает большие трудности в контроле заболевания. При ингибиторной форме ГА (ИГА) купирование кровотечений при применении так называемых препаратов шунтирующего действия (ПШД) в режиме «по требованию» обуславливает повышение частоты кровотечений и инвалидизации. Профилактическое введение ПШД уступает контролю геморрагических проявлений при ГА без ингибиторов, а безопасность такой терапии также не абсолютна [7]. Кроме того, некоторые дети могут иметь особенности индивидуального ответа на тот или иной ПШД, а часть из них — даже требовать комбинированной терапии [8]. Длительное время единственной опцией для выраженного снижения частоты геморрагических проявлений при ИГА являлась эрадикация ингибитора. Данная ситуация резко поменялась с появлением принципиально новых подходов к терапии. При этом многие из них могут применяться для профилактического лечения как ГА, так и ее ингибиторной формы. Далее представлен обзор существующих терапевтических опций лечения ГА и определено место концентратов фактора VIII (фVIII) в терапии данного заболевания.

## Заместительная терапия и профилактика

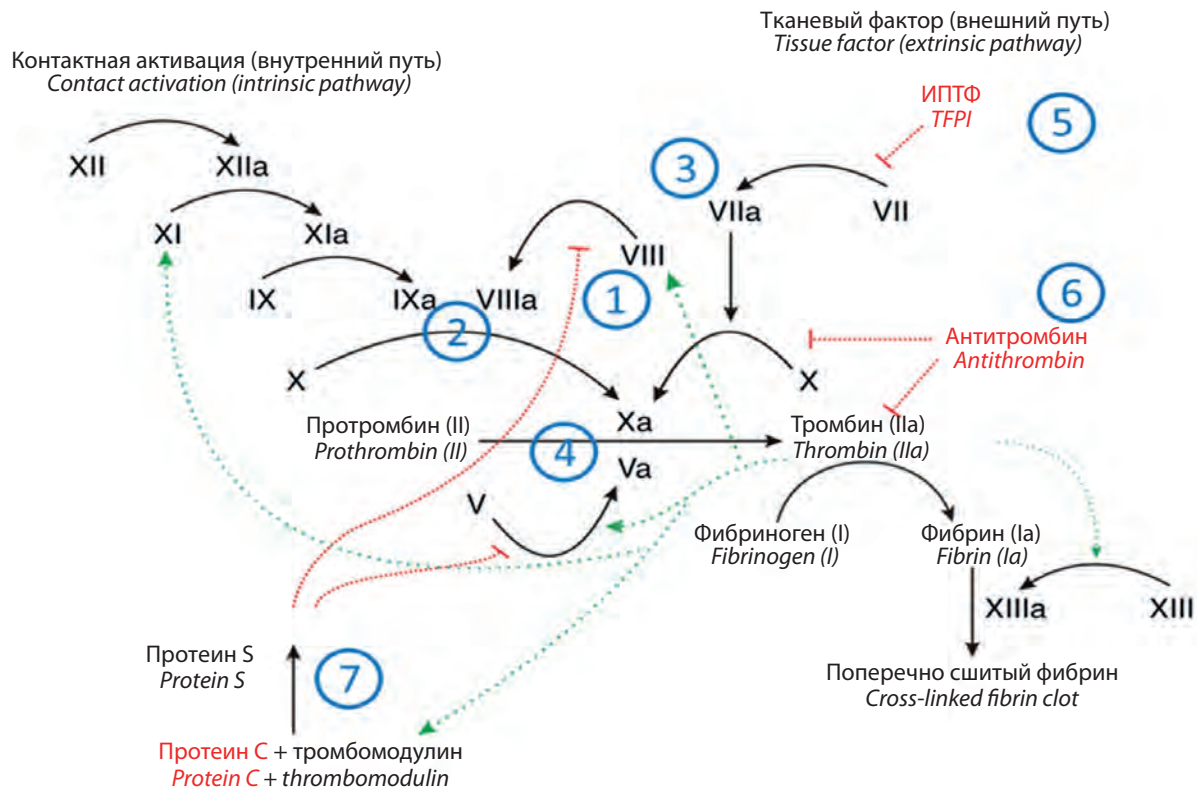
Эффективность профилактической заместительной терапии при ГА у детей не вызывает сомнений [9, 10]. Ключевым аспектом, ограничивающим адекватную профилактику кровотечений при ГА, является внутривенный путь введения и необходимость частых инфузий, накладывающих бремя на больного и снижающих приверженность к лечению. Действительно, по результатам опроса, проведенного среди 1005 пациентов и родителей детей с ГА, 55,2 % респондентов отметили необходимость в снижении частоты инфузий, а 32,1 % ожидали повышения эффективности факторной терапии [11]. Необходимость увеличения периода полувыведения экзогенного фVIII стала стимулом для разработки новых концентратов фVIII. При этом увеличение периода полувыведения может достигаться различными путями: как соединением молекулы фVIII со вспомогательным веществом, например Fc-фрагментом [12] или полиэтиленгликолем [13], или свойством самой молекулы [14, 15]. На момент

написания данного текста в нашей стране зарегистрировано большинство из данных препаратов. Несмотря на кажущееся незначимым увеличение периода полувыведения до 50 % от препарата сравнения, применение данных концентратов позволило снизить количество инфузий до 2 раз в неделю, а в некоторых случаях даже реже. Интересно, что это было достигнуто без потери эффективности: медиана частоты спонтанных кровотечений в большинстве исследований составила менее 1 [14, 16, 17]. Применение концентратов с увеличенным периодом полувыведения позволяет достичь столь же эффективного и более безопасного контроля проявлений геморрагического синдрома по сравнению с применением эмицизумаба [18]. Большого интереса заслуживает и новый концентрат рекомбинантного фVIII, который вводится подкожно и использует сразу несколько технологий увеличения периода полувыведения и снижения иммуногенности, позволяющий увеличить период полувыведения до 49,4 ч, что потенциально позволит использовать его 1 раз в неделю и даже реже [19]. В настоящее время данный препарат проходит III фазу клинических испытаний (NCT04644575).

## Новые подходы к лечению гемофилии А

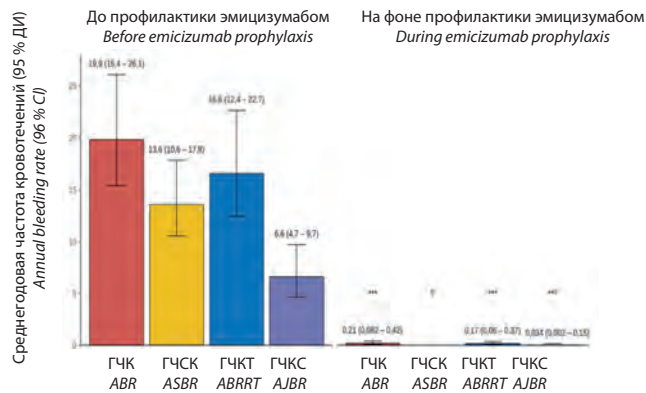
В настоящее время существует целый ряд препаратов, которые используют принципиально иной подход к профилактике и терапии кровотечений как при ИГА, так и при ГА (рис. 1).

Первым доступным препаратом нефакторной терапии стал эмицизумаб. Эмицизумаб представляет собой рекомбинантное гуманизованное биспецифическое моноклональное антитело, которое связывает активированный FIX и FX для восстановления функции свертывания в отсутствие фVIII [20]. Данный препарат вводится подкожно с интервалом от 1 раза в неделю до 1 раза в 4 нед [32]. Результаты проведенных клинических исследований демонстрируют значимое снижение частоты кровотечений у взрослых и детей как с ГА, так и с ИГА [33–35] на фоне благоприятного профиля безопасности, что делает применение данного вида лечения привлекательной альтернативой существующим методам терапии. С 2018 г. данный препарат зарегистрирован к применению в нашей стране, включен в Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии и показан к применению у пациентов с тяжелой ГА и ИГА [36]. Недавно был опубликован и российский опыт применения данного препарата у детей с ИГА [8]. После начала лечения эмицизумабом частота кровотечений резко снизилась: среднегодовые показатели частоты кровотечений (ГЧК) — на 98,6 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 96,7–99,4), суставных (ГЧКС) — на 99,4 % (95 % ДИ 95,3–99,9) и кровотечений, требующих дополнительной терапии (ГЧКТ), — на 98,8 % (95 % ДИ 96,8–99,6) без каких-либо спонтанных кровотечений в течение 10 (1–32) мес лечения (рис. 2).



**Рис. 1.** Основные механизмы действия препаратов для лечения ГА. ИПТФ – ингибитор пути тканевого фактора. Основные механизмы: 1 – концентраты фVIII, генная и клеточная терапия, замещающие дефицит; 2 – биспецифические моноклональные антитела, которые связывают активированный FIX и FX в отсутствие фVIII (эмцицизумаб [20] и Mim8 [21]), что приводит к активации фактора X (фX) и последующей генерации тромбина; 3 – концентрат рекомбинантного человеческого активированного фактора VII – эптакос альфа [22], эптакос бета [23], марцептакос альфа [24], приводящие к активации фX и последующей генерации тромбина; 4 – активированный концентрат факторов протромбинового комплекса [25], содержит активированные факторы VII, IX и X и приводит к активации протромбина; 5 – подавление активности ИПТФ при помощи моноклональных антител к K2-домену – концизумаб [26], марстацимаб (NCT03938792). K2-домен ИПТФ отвечает за связывание и инактивацию фXa. Конкурентное связывание моноклонального антитела к K2-доменом вызывает повышение концентрации фXa и, соответственно, приводит к увеличению генерации тромбина; 6 – снижение синтеза антитромбина за счет применения малой интерферирующей РНК, приводящей к снижению синтеза антитромбина в печени (фитузиран [27]). Основная роль антитромбина в каскаде свертывания крови заключается в инактивации фXa и тромбина, а также других сериновых протеаз, таких как FIXa, FXIa и FXIIa, поэтому его ингибирование приводит к гиперкоагуляционному состоянию. На моделях мышей с дефицитом фVIII было показано, что подавление антитромбина улучшило образование тромбина с последующим уменьшением частоты тяжелых кровотечений; 7 – ингибирование активированного протеина С (АПС). АПС представляет собой сериновую протеазу, которая действует как ингибитор фVa и фVIIIa. Снижение антикоагулянтного эффекта АПС приводит к повышению генерации тромбина. В настоящее время разрабатываются 3 основных типа препаратов, снижающих активность АПС: аптамер ДНК, который действует путем прикрепления к гепаринсвязывающей области и ингибирует тем самым антикоагулянтную функцию АПС (HS02-52G, [28]), генно-инженерный высокоспецифичный ингибитор АПС (KRK α1-антитрипсин [29]) и моноклональное антитело к АПС (BAY 1896052 [30]). Кроме того, ведутся разработки препарата, способного ингибировать эффект протеина S, являющегося кофактором АПС и ИПТФ [31]

**Fig. 1.** The main mechanisms of action of medications for the hemophilia A treatment. TFPI – tissue factor pathway inhibitor. Main mechanisms: 1 – FVIII concentrates, gene and cell replacement deficiency therapies; 2 – bispecific monoclonal antibodies that bridge activated FIX and FX in the absence of FVIII (emicizumab [20] and Mim8 [21]), resulting in factor X (FX) activation and subsequent thrombin generation; 3 – a concentrate of recombinant human activated factor VII (eptacog alpha [22], eptacog beta [23], marzeptacog alpha [24]), leading to the activation of FX and subsequent thrombin generation; 4 – an activated concentrate of prothrombin complex factors [25] that contains activated factors VII, IX and X and leads to prothrombin activation; 5 – suppression of TFPI activity with monoclonal antibodies to the K2 domain – concizumab [26], marstacimab (NCT03938792). The K2 domain of TFPI is responsible for binding and inactivation of FXa. Competitive binding of the monoclonal antibody to the K2 domain causes an elevation in the concentration of FXa and, consequently, leads to an increase in thrombin generation; 6 – down regulation of antithrombin synthesis due to the use of small interfering RNA, leading to reduced synthesis of antithrombin in the liver (fitusiran [27]). The main role of antithrombin in the blood coagulation cascade is to inactivate FXa and thrombin as well as other serine proteases, such as FIXa, FXIa and FXIIa; therefore, its inhibition leads to a hypercoagulable state. In FVIII-deficient mouse models, antithrombin suppression was shown to improve thrombin production with a subsequent reduction in the rate of severe bleeding; 7 – inhibition of activated protein C (APC). APC is a serine protease acting as an inhibitor of FVa and FVIIIa. A decrease in the anticoagulant effect of APC leads to an elevation in thrombin generation. Three main types of drugs are currently being developed to reduce protein C activity: a DNA aptamer that acts by attaching to the heparin-binding region and thereby inhibits the anticoagulant function of APC (HS02-52G [28]), a genetically engineered, highly specific APC inhibitor (KRK α1-antitrypsin [29]) and a monoclonal antibody to APC (BAY 1896052 [30]). In addition, a drug capable of inhibiting the effect of protein S, a cofactor of APC and TFPI, is under development as well [31]



**Рис. 2.** Аннуализированные частоты кровотечений у пациентов до и после назначения профилактического лечения эмицизумабом [8]. ГЧК – среднегодовая частота спонтанных кровотечений; \*\*\* –  $p < 0,001$  для гипотезы о снижении частоты кровотечений (использован Z-критерий для коэффициента отрицательной биномиальной регрессии), † – оценить не удалось из-за отсутствия спонтанных кровотечений на фоне терапии эмицизумабом

**Fig. 2.** Annualized bleeding rates before and after initiation of emicizumab prophylaxis [8]. ABR – annualized bleeding rate; ASBR – annualized spontaneous bleeding rate; AJB – annualized joint bleeding rate; ABRRT – annualized bleeding rates for bleeds requiring additional therapy; CI – confidence interval; \*\*\* –  $p < 0.001$  for the hypothesis of decreased bleeding rate (using the Z-criterion for the negative binomial regression coefficient); † – not evaluable due to the absence of spontaneous bleeding during emicizumab therapy

Несмотря на нежелательные (НЯ) или серьезные нежелательные явления, описанные в ходе клинических испытаний [33–35], в реальной клинической практике, НЯ, которые привели бы к прерыванию или прекращению лечения эмицизумабом у детей зарегистрировано не было [8]. Интересно, что применение эмицизумаба при ИГА показало не только клиническую, но и экономическую эффективность в различных странах, особенно среди тех пациентов, у которых отмечалось более 10 кровотечений в год [37–42].

Не вызывает сомнений, что появление эмицизумаба изменило жизнь пациентов с ИГА. Однако данный препарат не позволяет полностью избежать кровотечений, а генерация тромбина при его применении сопоставима с таковой при активности фVIII около 10–20 % [43–45]. Ввиду этого пациенты, получающие терапию эмицизумабом, в случае возникновения кровотечений нуждаются в дополнительном введении ПШД или фVIII при ГА, неосложненной ингибиторами. Кроме того, такие введения могут потребоваться и при проведении оперативных вмешательств. Введение высоких доз ПШД на фоне терапии эмицизумабом может быть небезопасным. Так, опубликованные данные говорят о возможности развития тромботической микроангиопатии и тромбозов на фоне высоких (более 100 МЕ/кг/сут) доз антиингибиторного коагулянтного комплекса [46]. Последующие исследования продемонстрировали выраженный синергический эффект активированного фактора IX, входящего в состав антиингибиторного коагулянтного комплекса, и эмицизумаба при совместном использовании. Однако есть данные и о возможном потенцировании

протромботического эффекта при совместном применении эмицизумаба и активированного рекомбинантного человеческого фактора VII [47–49]. Кроме того, тромботические осложнения при применении ПШД известны и без сопутствующего применения эмицизумаба [50, 51]. Несмотря на отсутствие многочисленных опубликованных данных, сходных осложнений можно ожидать и от других препаратов, особенно угнетающих активность естественных антикоагулянтов и ингибитор пути тканевого фактора. Так, в клинических исследованиях фитузирана и концизумаба были зарегистрированы тромботические осложнения, которые привели к изменениям в дозировании препарата, а ряд исследований новых препаратов вообще был приостановлен [52]. Действительно, с субъективной точки зрения, лечение пациента с ИГА и тромбофилией высокого риска к которой относится дефицит естественных антикоагулянтов, особенно в случае развития критического, жизнеугрожающего состояния, представляется нетривиальной задачей. Все это ставит вопрос о безопасности применения новых нефакторных препаратов при ИГА в рутинной клинической практике. С другой стороны, не следует забывать о возможности формирования ингибирующих антител к лекарственным препаратам. Тем не менее на примере эмицизумаба, безусловно, можно констатировать невероятный успех в лечении ГА.

### Достижения генной терапии

За последние 10 лет достигнуты значимые успехи и в генной терапии ГА [53]. На момент написания данной статьи зарегистрировано более 50 исследований с использованием различных методов генной терапии гемофилии. Одним из лидеров данного направления в области лечения ГА является препарат valoctocogene hexaparvovес. По результатам промежуточного анализа [54], применение данного препарата позволяет достичь стойкой ремиссии заболевания на протяжении 5 лет (рис. 3), сопровождающейся минимальными проявлениями геморрагического синдрома и выраженным снижением потребности в заместительной терапии. Несмотря на постепенное снижение экспрессии фVIII со временем, возможность проведения данного лечения у лиц с антителами к используемому вектору и многие другие вопросы, не вызывает сомнений, что генная терапия в обозримом будущем займет свое место в лечении пациентов с ГА.

Однако достижения генной терапии и новые концентраты фVIII доступны для лечения пациентов с ГА без ингибиторов, тогда как при наличии ингибиторов к фVIII, особенно в высоком титре, данное лечение будет неэффективным. Выработка нейтрализующих антител (ингибиторов) к фVIII происходит у 25–40 % пациентов с тяжелой формой гемофилии и приводит к неэффективности заместительной терапии концентратами фVIII [3–6]. Возникновение ингибиторов у пациентов с ГА повышает риск тяжелых кровотечений, развития стойкой артропатии и фатальных

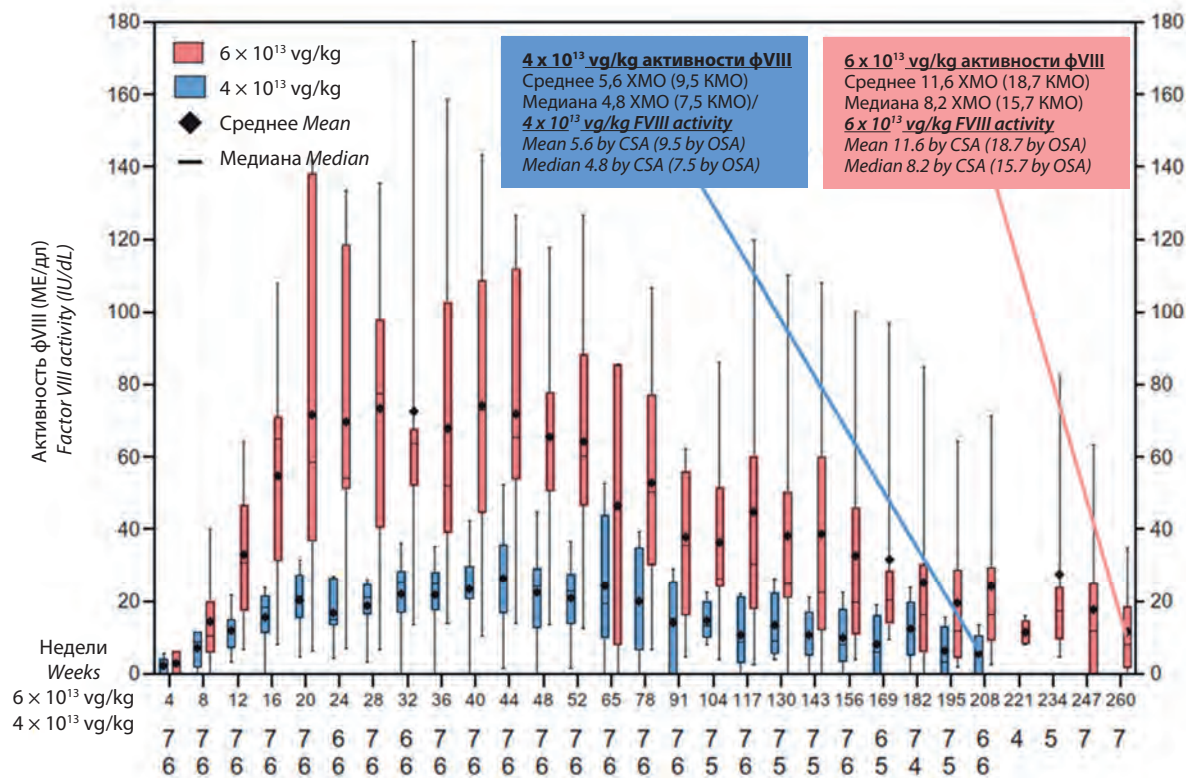


Рис. 3. Результаты наблюдения за активностью фVIII у пациентов, которым была проведена генная терапия препаратом valoctocogene roxaparvovec (из [54]); XMO – хромогенный метод определения; KMO – клоттинговый метод определения

Fig. 3. FVIII activity measured in patients after gene therapy with valoctocogene roxaparvovec (as per [54]); CSA – chromogenic substrate assay; OSA – clotting method assay

геморрагических осложнений, купирование которых требует введения ПШД [55]. Не вызывает сомнений, что ведение пациентов с ГА, неосложненной ингибиторами, проще и привычнее, чем ИГА. Применение концентратов фVIII имеет выраженный дозозависимый эффект, что позволяет с успехом применять их в случаях кровотечений или для их профилактики, в том числе с учетом индивидуальных фармакокинетических показателей пациента [56]. Кроме того, активность фVIII можно легко измерить в крови, что облегчает вопросы дозирования, в то время как дозирование ПШД в большинстве случаев является эмпирическим и ответ на тот или иной препарат весьма индивидуален [57]. Особенности ответа на ПШД являются вдвойне значимыми при терапии эмицизумабом. С физиологической точки зрения эти аргументы являются ключевыми при решении вопроса о необходимости эрадикации ингибитора. На сегодняшний день единственным эффективным и безопасным методом эрадикации ингибитора при ИГА является терапия индукции иммунной толерантности (ИИТ), включающая повторное введение концентратов фVIII [3, 58, 59]. Суммарная эффективность данного подхода достигает 80 % [60, 61]. Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований, особого интереса заслуживает проведение терапии ИИТ с использованием концентратов фVIII с высоким содержанием фактора Виллебранда, позволяющим достигнуть успеха не только при

первой, но и последующих попытках ИИТ [60–63]. Возможно, такие показатели продиктованы биологической ролью фактора Виллебранда, который связывает и защищает фVIII от протеолитического разрушения в кровотоке, доставляет его к месту повреждения кровеносных сосудов и является паратопом для ингибитора фVIII, а также может обладать иммуномодулирующим эффектом при ИИТ [64–66]. Разработано несколько принципиальных подходов к проведению ИИТ, которые сопоставимы по своей эффективности (таблица).

В случае применения протоколов без использования иммунодепрессантов, внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ) и гемосорбции, ключевым отличием одного режима от другого являются разовая доза и интенсивность проводимой заместительной терапии [67], что отражается на длительности лечения и времени до достижения отрицательного значения ингибитора. Действительно, в отличие от высокодозных схем проведение терапии ИИТ с низкими дозами фVIII ассоциировано с более медленным достижением толерантности к фVIII, а значит, с более высокой частотой кровотечений [68]. С другой стороны, более редкий режим введений препарата, например, 3 раза в неделю, является огромным преимуществом, так как не требует использования систем центрального венозного доступа, применение которых потенциально связано с осложнениями и потерей ответа и не нарушает прежнего календаря профилактических введений.

## Основные протоколы ИИТ при ГА (по [67])

## Main regimens of immune tolerance induction for hemophilia A (as per [67])

Протоколы Protocols	Характеристики Characteristics
Низкодозовый (Ван Кревельда) <i>Low-dose (Van Creveld protocol)</i>	25–50 МЕ/кг каждый 2-й день в течение 1–12 мес (в основном у низкорезагирующих пациентов) <i>25–50 IU/kg every other day for 1 to 12 months (mostly in low responders)</i>
Промежуточный (среднедозовый) <i>Intermediate (medium-dose protocol)</i>	100 МЕ/кг ежедневно, иногда в сочетании со стероидными гормонами. Продолжительность 1–12 мес <i>100 IU/kg daily, sometimes used in combination with steroid hormones. Duration: 1 to 12 months</i>
Высокодозовый <i>High-dose</i>	200 МЕ/кг ежедневно, длительность от нескольких месяцев до 3 лет <i>200 IU/kg daily, duration: few months to 3 years</i>
Высокодозовый (Боннский протокол) <i>High-dose (Bonn protocol)</i>	200–300 МЕ/кг ежедневно в 2 введения с сопроводительным введением ПШД, длительность от нескольких месяцев до 3 лет <i>200–300 IU/kg daily (2 injections) with an accompanying injection of a bypassing agent, duration: few months to 3 years</i>
Протокол Мальмё (высокодозовый + иммуносупрессия + высокодозовый внутривенный иммуноглобулин) <i>Malmö protocol (high-dose + immunosuppression + hdIVIg)</i>	Внутривенный иммуноглобулин, циклофосфамид, гемосорбция (при титре ингибитора > 10 БЕ), фVIII до 40–100 % в плазме на протяжении 2–3 нед <i>IV immunoglobulin, cyclophosphamide, hemosorption (if the inhibitor titer is more than 10 BU), FVIII up to 40–100 % in plasma for 2–3 weeks</i>
Протоколы с применением иммунодепрессантов <i>Immunosuppression protocols</i>	Ритуксимаб, микофенолата мофетил, дексаметазон, ВВИГ <i>Rituximab, mycophenolate mofetil, dexamethasone, hdIVIg</i>

Во многом именно поэтому с появлением эмицизумаба перед медицинской общественностью встал вопрос о возможности проведения ИИТ на фоне эмицизумаба. Действительно, результаты, продемонстрированные у пациентов с ИГА, получавших профилактические введения эмицизумаба, позволяют предположить, что такая терапия будет безопасна и не будет требовать такого количества введений ПШД, как это происходит при стандартном режиме ИИТ. В настоящее время уже есть ряд сообщений о проведении ИИТ на фоне профилактических введений эмицизумаба [69]. Полученные данные говорят о том, что проведение ИИТ на фоне профилактических введений эмицизумаба позволяет безопасно добиться толерантности к фVIII без выраженного изменения режима инфузий и значительно расширить спектр терапевтических опций для пациентов. В случае успеха ИИТ возможно продолжение профилактики эмицизумабом с контролируемой и хорошо известной заместительной терапией концентратом фVIII в режиме «по требованию» или переход на заместительную профилактику концентратом фVIII. В данном случае особенно перспективным является дальнейшее применение препаратов с пролонгированным периодом полувыведения и, возможно, генной терапии. Эффективность проводимой ИИТ зависит от множества факторов, наиболее важными из которых являются скорейшее начало лечения и максимальный исторический титр ингибитора. Действительно, чем раньше начинать проведение ИИТ, особенно у детей с пиковым значением ингибитора менее 5 БЕ, тем выше вероятность достижения успеха [67]. Тем не менее, несмотря на продемонстрированные успехи применения невысоких доз концентрата фVIII, необходимо быть потенциально готовым применять и более

интенсивные схемы ИИТ, что требует проведения тщательной и открытой беседы с больным и его представителями перед началом терапии ИИТ. В случае же неэффективности ИИТ пациент может продолжить профилактику эмицизумабом, позволяющую даже на фоне ИГА значительно снизить частоту геморрагических проявлений.

### Заключение

Уже сегодня мы являемся свидетелями революции в лечении пациентов с ГА. При этом общий прогресс достигается не только за счет развития новых технологий, позволяющих обойти дефицит фактора, но и за счет генной терапии, а также разработки инновационных подходов к увеличению периода полувыведения экзогенного фVIII. С одной стороны, применение эмицизумаба позволило изменить жизнь детей с ИГА, а с другой стороны, потенциально расширило границы возможностей применения ИИТ, единственного проверенного временем метода эрадикации ингибиторов, оставляя опцию возобновления патогенетически обоснованной заместительной терапии, в том числе и препаратами с более длительным периодом полувыведения, а, возможно, в перспективе, и генной терапии. В случае же неэффективности ИИТ пациент может продолжить заместительную терапию эмицизумабом.

Таким образом, заместительная терапия при ГА не только остается актуальным методом лечения, но и продолжает развиваться, а проведение ИИТ, особенно с применением концентратов фVIII с высоким содержанием фактора Виллебранда, является привлекательной опцией, позволяющей в дальнейшем расширить варианты лечения пациентов с ИГА, достигших толерантности.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Srivastava A., Santagostino E., Dougall A., Kitchen S., Sutherland M., Pipe S.W., Carcao M., Mahlangu J., Ragni M.V., Windyga J., Llinás A., Goddard N.J., Mohan R., Poonnoose P.M., Feldman B.M., Lewis S.Z., van den Berg H.M., Pierce G.F. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3<sup>rd</sup> edition. *Haemophilia*. 2020;26:1–158. doi: 10.1111/hae.14046.
- Aledort L., Mannucci P.M., Schramm W., Tarantino M. Factor VIII replacement is still the standard of care in haemophilia A. *Blood Transfus.* 2019;17(6):479–86. doi: 10.2450/2019.0211-19.
- Peyvandi F., Mannucci P.M., Garagiola I., El-Beshlawy A., Elalfy M., Ramanan V., Eshghi P., Hanagavadi S., Varadarajan R., Karimi M., Manglani M.V., Ross C., Young G., Seth T., Apte S., Nayak D.M., Santagostino E., Mancuso M.E., Sandoval Gonzalez A.C., Mahlangu J.N., Bonanad Boix S., Cerqueira M., Ewing N.P., Male C., Owaidah T., Soto Arellano V., Kobrinsky N.L., Majumdar S., Perez Garrido R., Sachdeva A., Simpson M., Thomas M., Zanon E., Antmen B., Kavakli K., Manco-Johnson M.J., Martinez M., Marzouka E., Mazzucconi M.G., Neme D., Palomo Bravo A., Paredes Aguilera R., Prezotti A., Schmitt K., Wicklund B.M., Zulfikar B., Rosendaal F.R. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2016;374(21):2054–64. doi: 10.1056/NEJMoa1516437. PMID: 27223147.
- Rota M., Cortesi P.A., Steinitz-Trost K.N., Reiningger A.J., Gringeri A., Mantovani L.G. Meta-analysis on incidence of inhibitors in patients with haemophilia A treated with recombinant factor VIII products. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017;28(8):627–37. doi: 10.1097/MBC.0000000000000647. PMID: 28678027.
- Wight J., Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003;9(4):418–35. doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00780.x. PMID: 12828678.
- Hassan S., Cannavò A., Gouw S.C., Rosendaal F.R., van der Bom J.G. Factor VIII products and inhibitor development in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost.* 2018;16(6):1055–68. doi: 10.1111/jth.14124.
- Chai-Adisaksopha C., Nevitt S.J., Simpson M.L., Janbain M., Konkle B.A. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD011441. doi: 10.1002/14651858.CD011441.pub2.
- Жарков П.А., Воронин К.А., Андреева Т.А., Асекретова Т.В., Белкина Ю.Е., Демихов В.Г., Зинина Е.Е., Колясина Т.А., Лебедев В.В., Маркова И.В., Осмульская Н.С., Петров В.Ю., Скобин В.Б., Спичак О.В., Шелехова Т.В., Шерстнев Д.Г. Значительное снижение количества кровотечений у детей с ингибиторной формой гемофилии А в реальной клинической практике применения эмицизумаба. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2022;21(1):66–71. doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-1-66-71 [Zharkov P.A., Voronin K.A., Andreeva T.A., Asekretova T.V., Belkina Yu.E., Demikhov V.G., Zinina E.E., Kolyasina T.A., Lebedev V.V., Markova I.V., Osmulskaya N.S., Petrov V.Yu., Skobin V.B., Spichak O.V., Shelekhova T.V., Sherstnev D.G. Bleeding rate reduction in children with hemophilia A and inhibitors treated with emicizumab in the real-world clinical setting. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2022;21(1):66–71. (In Russ.)].
- O'Hara J., Sima C.S., Frimpter J., Paliargues F., Chu P., Presch I. Long-term outcomes from prophylactic or episodic treatment of haemophilia A: A systematic review. *Haemophilia*. 2018;24(5):e301–11. doi: 10.1111/hae.13546.
- Delgado-Flores C.J., García-Gomero D., Salvador-Salvador S., Montes-Alvis J., Herrera-Cunti C., Taype-Rondan A. Effects of replacement therapies with clotting factors in patients with hemophilia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2022;17(1):e0262273. doi: 10.1371/journal.pone.0262273. PMID: 35030189.
- Von Mackensen S., Kalnins W., Krucker J., Weiss J., Miesbach W., Albisetti M., Pabinger I., Oldenburg J. Haemophilia patients' unmet needs and their expectations of the new extended half-life factor concentrates. *Haemophilia*. 2017;23(4):566–74. doi: 10.1111/hae.13221.
- Hermans C., Mancuso M.E., Nolan B., Pasi K.J. Recombinant factor VIII Fc for the treatment of haemophilia A. *Eur J Haematol.* 2021;106(6):745–61. doi: 10.1111/ejh.13610.
- Siekman J., Turecek P.L. PEGylation of human coagulation factor VIII and other plasma proteins. *Polymer-Protein Conjugates.* 2020:155–74. doi: 10.1016/B978-0-444-64081-9.00008-5.
- Raso S., Hermans C. Lonoctocog alfa (rVIII-SingleChain) for the treatment of haemophilia A. *Expert Opin Biol Ther.* 2018;18(1):87–94. doi: 10.1080/14712598.2018.1416088.
- Morfini M. Simoctocog alfa for the treatment of hemophilia A. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(12):1573–80. doi: 10.1080/14712598.2017.1391785.
- Lissitchkov T., Klukowska A., Pasi J., Kessler C.M., Klamroth R., Liesner R.J., Belyanskaya L., Walter O., Knaub S., Bichler J., Jansen M., Oldenburg J. Efficacy and safety of simoctocog alfa (Nuwiq®) in patients with severe hemophilia A: a review of clinical trial data from the GENA program. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:2040620719858471. doi: 10.1177/2040620719858471.
- Di Minno M.N.D., Di Minno A., Calcaterra I., Cimino E., Dell'Aquila F., Franchini M. Enhanced Half-Life Recombinant Factor VIII Concentrates for Hemophilia A: Insights from Pivotal and Extension Studies. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47(1):32–42. doi: 10.1055/s-0040-1718887.
- Klamroth R., Wojciechowski P., Aballéa S., Diamand F., Hakimi Z., Nazir J., Abad-Franch L., Lethagen S., Santagostino E., Tarantino M.D. Efficacy of rFVIII-Fc versus Emicizumab for the Treatment of Patients with Hemophilia A without Inhibitors: Matching-Adjusted Indirect Comparison of A-LONG and HAVEN Trials. *J Blood Med.* 2021;12:115–22. doi: 10.2147/JBM.S288283.
- Konkle B.A., Shapiro A.D., Quon D.V., Staber J.M., Kulkarni R., Ragni M.V., Chhabra E.S., Poloskey S., Rice K., Katragadda S., Fruebis J., Benson C.C. BIVV001 Fusion Protein as Factor VIII Replacement Therapy for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 2020;383(11):1018–27. doi: 10.1056/NEJMoa2002699. PMID: 32905674.
- Lenting P.J., Denis C.V., Christophe O.D. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood.* 2017;130(23):2463–8. doi: 10.1182/blood-2017-08-801662.
- Lauritzen B., Bjelke M., Björkdahl O., Bloem E., Keane K., Kjalke M., Rossen M., Lippert S.L., Weldingh K.N., Skydsgaard M., Kjellef S. A novel next-generation FVIIIa mimetic, Mim8, has a favorable safety profile and displays potent pharmacodynamic effects: Results from safety studies in cynomolgus monkeys. *J Thromb Haemost.* 2022;20(6):1312–24. doi: 10.1111/jth.15682.
- Lindley C.M., Sawyer W.T., Macik B.G., Lusher J., Harrison J.F., Baird-Cox K., Birch K., Glazer S., Roberts H.R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;55(6):638–48. doi: 10.1038/clpt.1994.80. PMID: 8004880.
- Wang M., Lawrence J.B., Quon D.V., Ducore J., Simpson M.L., Boggio L.N., Mitchell I.S., Yuan G., Alexander W.A., Schved J.F. PERSEPT 1: a phase 3 trial of activated eptacog beta for on-demand treatment of haemophilia inhibitor-related bleeding. *Haemophilia*. 2017;23(6):832–43. doi: 10.1111/hae.13301.
- Gruppo R.A., Malan D., Kapocsi J., Nemes L., Hay C.R.M., Boggio L., Chowdary P., Tagariello G., von Drygalski A., Hua F., Scaramozza M., Arkin S.; Marzeptacog alfa (activated) Study Group Investigators. Phase 1, single-dose escalating study of marzeptacog alfa (activated), a recombinant factor VIIa variant, in patients with severe hemophilia. *J Thromb Haemost.* 2018;16(10):1984–93. doi: 10.1111/jth.14247.
- Abildgaard C.F., Penner J.A., Watson-Williams E.J. Anti-inhibitor Coagulant Complex (Autoplex) for treatment of factor VIII inhibitors in hemophilia. *Blood.* 1980;56(6):978–84. PMID: 6777002.
- Eichler H., Anghaisuksiri P., Kavakli K., Knoebl P., Windyga J., Jiménez-Yuste V., Harder Delff P., Chowdary P. Concizumab restores thrombin generation potential in patients with haemophilia:

- Pharmacokinetic/pharmacodynamic modelling results of concizumab phase 1/1b data. *Haemophilia*. 2019;25(1):60–6. doi: 10.1111/hae.13627.
27. Pasi K.J., Lissitchkov T., Mamonov V., Mant T., Timofeeva M., Bagot C., Chowdhary P., Georgiev P., Gercheva-Kyuchukova L., Madigan K., Van Nguyen H., Yu Q., Mei B., Benson C.C., Ragni M.V. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with investigational siRNA therapeutic fitusiran-Results of the phase 1 inhibitor cohort. *J Thromb Haemost*. 2021;19(6):1436–46. doi: 10.1111/jth.15270.
  28. Hamedani N.S., Rühl H., Zimmermann J.J., Heiseler T., Oldenburg J., Mayer G., Pötzsch B., Müller J. *In Vitro* Evaluation of Aptamer-Based Reversible Inhibition of Anticoagulant Activated Protein C as a Novel Supportive Hemostatic Approach. *Nucleic Acid Ther*. 2016;26(6):355–62. doi: 10.1089/nat.2016.0645.
  29. Polderdijk S.G., Adams T.E., Ivanciu L., Camire R.M., Baglin T.P., Huntington J.A. Design and characterization of an APC-specific serpin for the treatment of hemophilia. *Blood*. 2017;129(1):105–13. doi: 10.1182/blood-2016-05-718635.
  30. Zhao X.Y., Wilmen A., Wang D., Wang X., Bauzon M., Kim J.Y., Linden L., Li L., Egner U., Marquardt T., Moosmayer D., Tebbe J., Glück J.M., Ellinger P., McLean K., Yuan S., Yegneswaran S., Jiang X., Evans V., Gu J.M., Schneider D., Zhu Y., Xu Y., Mallari C., Hesslein A., Wang Y., Schmidt N., Gutberlet K., Ruehl-Fehlert C., Freyberger A., Hermiston T., Patel C., Sim D., Mosnier L.O., Laux V. Targeted inhibition of activated protein C by a non-active-site inhibitory antibody to treat hemophilia. *Nat Commun*. 2020;11(1):2992. doi: 10.1038/s41467-020-16720-9.
  31. Prince R., Bologna L., Manetti M., Melchiorre D., Rosa I., Dewarrat N., Suardi S., Amini P., Fernández J.A., Burnier L., Quarroz C., Reina Caro M.D., Matsumura Y., Kremer Hovinga J.A., Griffin J.H., Simon H.U., Ibba-Manneschi L., Saller F., Calzavarini S., Angelillo-Scherrer A. Targeting anticoagulant protein S to improve hemostasis in hemophilia. *Blood*. 2018;131(12):1360–71. doi: 10.1182/blood-2017-09-800326.
  32. Инструкция по медицинскому применению препарата Эмицизумаб. [Электронный ресурс] URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_96727](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727) (дата обращения 10.2021). [Instructions for medical use of the drug Emicizumab. [Electronic resource] URL: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_96727](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96727) (appeal date 10.2021). (In Russ.)].
  33. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., Schmitt C., Jiménez-Yuste V., Kempton C., Dhalluin C., Callaghan M.U., Bujan W., Shima M., Adamkewicz J.I., Asikanius E., Levy G.G., Kruse-Jarres R. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811–22. doi: 10.1056/NEJMoa1803550. PMID: 30157389.
  34. Young G., Liesner R., Chang T., Sidonio R., Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Mahlangu J., Kruse-Jarres R., Wang M., Uguen M., Doral M.Y., Wright L.Y., Schmitt C., Levy G.G., Shima M., Mancuso M.E. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood*. 2019;134(24):2127–38. doi: 10.1182/blood.2019001869.
  35. Pipe S.W., Shima M., Lehle M., Shapiro A., Chebon S., Fukutake K., Key N.S., Portron A., Schmitt C., Podolak-Dawidziak M., Selak Bienz N., Hermans C., Campinha-Bacote A., Kiialainen A., Peerlinck K., Levy G.G., Jiménez-Yuste V. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN 4): a multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol*. 2019;6(6):e295–305. doi: 10.1016/S2352-3026(19)30054-7.
  36. Клинические рекомендации «Гемофилия» (утверждены Минздравом России), 2018 г. [Электронный ресурс] URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gemofilija-utv-minzdravom-rossii/> [Clinical guidelines “Hemophilia” (approved by the Ministry of Health of Russia), 2018. [Electronic resource] URL: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-gemofilija-utv-minzdravom-rossii/> (In Russ.)].
  37. Watanabe A.H., Lee S.W.H., Chai-Adisaksopha C., Lim M.Y., Chaiyakunapruk N. Budget Impact of Emicizumab for Routine Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A With Inhibitors. *Value Health Reg Issues*. 2022;28:7–13. doi: 10.1016/j.vhri.2021.07.003.
  38. Samelson-Jones B.J., Guelcher C., Kuhn J., Butler R., Massey G., Guerrero M.F., Raffini L. Real-world cost estimates of initiating emicizumab in US patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2021;27(4):591–8. doi: 10.1111/hae.14347.
  39. Saiyarsarai P., Robabpour Derakhshan A., Khedmati J., Eshghi P., Seyedifar M. A comparison between on-demand usage of rFVIIa vs prophylaxis use of emicizumab in high titer inhibitory hemophilia A patients in Iran: A cost-utility analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(40):e27303. doi: 10.1097/MD.00000000000027303.
  40. Polack B., Trossaert M., Cousin M., Baffert S., Pruvot A., Godard C. Cost-effectiveness of emicizumab vs bypassing agents in the prevention of bleeding episodes in haemophilia A patients with anti-FVIII inhibitors in France. *Haemophilia*. 2021;27(1):e1–11. doi: 10.1111/hae.14129.
  41. Cortesi P.A., Castaman G., Trifirò G., Creazzola S.S., Improta G., Mazzaglia G., Molinari A.C., Mantovani L.G. Cost-Effectiveness and Budget Impact of Emicizumab Prophylaxis in Haemophilia A Patients with Inhibitors. *Thromb Haemost*. 2020;120(2):216–28. doi: 10.1055/s-0039-3401822.
  42. Lee H., Cho H., Han J.W., Kim A.Y., Park S., Lee M., Cho S., Baik D., Kang H.Y. Cost-utility analysis of emicizumab prophylaxis in haemophilia A patients with factor VIII inhibitors in Korea. *Haemophilia*. 2021;27(1):e12–21. doi: 10.1111/hae.14143.
  43. Schmitt C., Adamkewicz J.I., Xu J., Petry C., Catalani O., Young G., Negrier C., Callaghan M.U., Levy G.G. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Persons with Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors: HAVEN 1 Study. *Thromb Haemost*. 2021;121(3):351–60. doi: 10.1055/s-0040-1717114.
  44. Yoneyama K., Schmitt C., Kotani N., Levy G.G., Kasai R., Iida S., Shima M., Kawanishi T. A Pharmacometric Approach to Substitute for a Conventional Dose-Finding Study in Rare Diseases: Example of Phase III Dose Selection for Emicizumab in Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57(9):1123–34. doi: 10.1007/s40262-017-0616-3.
  45. Ferrière S., Peyron I., Christophe O.D., Kawecki C., Casari C., Muczynski V., Nathwani A., Kauskot A., Lenting P.J., Denis C.V. A hemophilia A mouse model for the in vivo assessment of emicizumab function. *Blood*. 2020;136(6):740–8. doi: 10.1182/blood.2019004334. PMID: 32369559.
  46. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Kim B., Schmitt C., Callaghan M.U., Young G., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Valente N., Asikanius E., Levy G.G., Windyga J., Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med*. 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoa1703068.
  47. Hartmann R., Feenstra T., Valentino L., Dockal M., Scheiflinger F. *In vitro* studies show synergistic effects of a procoagulant bispecific antibody and bypassing agents. *J Thromb Haemost*. 2018. doi: 10.1111/jth.14203.
  48. Schultz N.H., Glosli H., Bjørnsen S., Holme P.A. The effect of emicizumab and bypassing agents in patients with hemophilia – An *in vitro* study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021;5(5):e12561. doi: 10.1002/rth2.12561.
  49. Kjalke M., Kjelgaard-Hansen M., Andersen S., Hilden I. Thrombin generation potential in the presence of concizumab and rFVIIa, APCC, rFVIII, or rFIX: *In vitro* and *ex vivo* analyses. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1687–96. doi: 10.1111/jth.15323.
  50. Rota M., Cortesi P.A., Crea R., Gringeri A., Mantovani L.G. Thromboembolic event rate in patients exposed to anti-inhibitor coagulant complex: a meta-analysis of 40-year published data. *Blood Adv*. 2017;1(26):2637–42. doi: 10.1182/bloodadvances.2017011536.
  51. Rajpurkar M., Croteau S.E., Boggio L., Cooper D.L. Thrombotic events with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in approved indications are rare and associated with older age, cardiovascular disease, and concomitant use of activated prothrombin complex concentrates (aPCC). *J Blood Med*. 2019;10:335–40. doi: 10.2147/JBM.S219573.
  52. Jiménez-Yuste V., Auerswald G., Benson G., Dolan G., Hermans C., Lambert T., Ljung R., Morfini M., Santagostino E., Zupančić Šalek S. Practical considerations for nonfactor-replacement therapies in the treatment of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia*. 2021;27(3):340–50. doi: 10.1111/hae.14167.



53. Batty P., Lillicrap D. Gene therapy for hemophilia: Current status and laboratory consequences. *Int J Lab Hematol.* 2021;43 Suppl 1:117–23. doi: 10.1111/ijlh.13605.
54. Pasi K.J., Laffan M., Rangarajan S., Robinson T.M., Mitchell N., Lester W., Symington E., Madan B., Yang X., Kim B., Pierce G.F., Wong W.Y. Persistence of haemostatic response following gene therapy with valoctocogene roxaparvovec in severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2021;27(6):947–56. doi: 10.1111/hae.14391.
55. Hay C.R., Palmer B., Chalmers E., Liesner R., Maclean R., Rangarajan S., Williams M., Collins P.W.; United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO). Incidence of factor VIII inhibitors throughout life in severe hemophilia A in the United Kingdom. *Blood.* 2011;117(23):6367–70. doi: 10.1182/blood-2010-09-308668.
56. Delavenne X., Dargaud Y. Pharmacokinetics for haemophilia treaters: Meaning of PK parameters, interpretation pitfalls, and use in the clinic. *Thromb Res.* 2020;192:52–60. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.005.
57. Young G., Sørensen B., Dargaud Y., Negrier C., Brummel-Ziedins K., Key N.S. Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives. *Blood.* 2013;121(11):1944–50. doi: 10.1182/blood-2012-08-378935.
58. Fischer K., Lassila R., Peyvandi F., Calizzani G., Gatt A., Lambert T., Windyga J., Iorio A., Gilman E., Makris M.; EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):968–75. doi: 10.1160/TH14-10-0826.
59. Gouw S.C., van den Berg H.M., Fischer K., Auerswald G., Carcao M., Chalmers E., Chambost H., Kurnik K., Liesner R., Petrini P., Platokouki H., Altisent C., Oldenburg J., Nolan B., Garrido R.P., Mancuso M.E., Rafowicz A., Williams M., Clausen N., Middelburg R.A., Ljung R., van der Bom J.G.; PedNet and Research of Determinants of INhibitor development (RODIN) Study Group. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood.* 2013;121(20):4046–55. doi: 10.1182/blood-2012-09-457036.
60. Oldenburg J., Jiménez-Yuste V., Peiró-Jordán R., Aledort L.M., Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia.* 2014;20(1):83–91. doi: 10.1111/hae.12263.
61. Kreuz W., Escuriola Ettingshausen C., Vdovin V., Zozulya N., Plyushch O., Svirin P., Andreeva T., Bubanská E., Campos M., Benedik-Dolničar M., Jiménez-Yuste V., Kitanovski L., Klukowska A., Momot A., Osmulskaya N., Prieto M., Šalek S.Z., Velasco F., Pavlova A., Oldenburg J., Knaub S., Jansen M., Belyanskaya L., Walter O.; ObsITI study group; ObsITI committee. First prospective report on immune tolerance in poor risk haemophilia A inhibitor patients with a single factor VIII/von Willebrand factor concentrate in an observational immune tolerance induction study. *Haemophilia.* 2016;22(1):87–95. doi: 10.1111/hae.12774.
62. Escuriola Ettingshausen C., Kreuz W. A review of immune tolerance induction with Haemate P in haemophilia A. *Haemophilia.* 2014;20(3):333–9. doi: 10.1111/hae.12288.
63. Rothschild C., D'Oiron R., Borel-Derlon A., Gruel Y., Navarro R., Negrier C. Use of Haemate<sup>®</sup> P as immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A who failed previous induction attempts: a multicentre observational study. *Haemophilia.* 2013;19(2):281–6. doi: 10.1111/hae.12018.
64. Suzuki T., Arai M., Amano K., Kagawa K., Fukutake K. Factor VIII inhibitor antibodies with C2 domain specificity are less inhibitory to factor VIII complexed with von Willebrand factor. *Thromb Haemost.* 1996;76(5):749–54. PMID: 8950785.
65. Kallas A., Talpsep T. Von Willebrand factor in factor VIII concentrates protects against neutralization by factor VIII antibodies of haemophilia A patients. *Haemophilia.* 2001;7(4):375–80. doi: 10.1046/j.1365-2516.2001.00530.x. PMID: 11442642.
66. Astermark J., Voorberg J., Lenk H., DiMichele D., Shapiro A., Tjønnefjord G., Berntorp E. Impact of inhibitor epitope profile on the neutralizing effect against plasma-derived and recombinant factor VIII concentrates *in vitro*. *Haemophilia.* 2003;9(5):567–72. doi: 10.1046/j.1365-2516.2003.00802.x. PMID: 14511295.
67. Brackmann H.H., White G.C. 2<sup>nd</sup>, Berntorp E., Andersen T., Escuriola-Ettingshausen C. Immune tolerance induction: What have we learned over time? *Haemophilia.* 2018;24 Suppl 3:3–14. doi: 10.1111/hae.13445. PMID: 29543371.
68. Hay C.R., DiMichele D.M.; International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood.* 2012;119(6):1335–44. doi: 10.1182/blood-2011-08-369132.
69. Batsuli G., Zimowski K.L., Tickle K., Meeks S.L., Sidonio R.F. Jr. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. *Haemophilia.* 2019;25(5):789–96. doi: 10.1111/hae.13819.

Статья поступила в редакцию: 31.03.2022. Принята в печать: 07.08.2022.

Article was received by the editorial staff: 31.03.2022. Accepted for publication: 07.08.2022.