



¹ Морозовская
детская городская
клиническая
больница

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

Индукция иммунной толерантности у детей с ингибиторной формой гемофилии А

П.В. Свири^{1, 2}, В.В. Вдовин¹, Е.Э. Шиллер¹, В.Ю. Петров¹, Л.Е. Ларина²

Адрес для переписки: Павел Вячеславович Свирин, pavel_svirin@inbox.ru

Как показали результаты проведенного исследования, индукция иммунной толерантности с применением плазменных препаратов фактора VIII, содержащих фактор Виллебранда, – эффективный инструмент элиминации ингибитора, позволяющий добиваться устойчивого положительного эффекта у большинства пациентов с ингибиторной формой гемофилии А.

Ключевые слова: гемофилия А, индукция иммунной толерантности, Октанат

Выработка блокирующих антител к препаратам фактора VIII (ПФVIII) – одна из наиболее серьезных проблем в терапии гемофилии. Развитие ингибитора приводит к недостаточной эффективности заместительной терапии, резко ухудшает качество жизни и значительно повышает стоимость лечения пациентов с гемофилией [1]. Изучению причин и выработке подходов, снижающих риск развития ингибитора, а также лечению ингибиторной формы гемофилии посвящен ряд исследований. Какими же терапевтическими возможностями мы располагаем сегодня? Ингибиторной считается гемофилия, осложненная выработкой

блокирующих антител к вводимым ПФVIII.

Активность (титр) ингибитора определяется путем титрования плазмы пациента различными методами. Наиболее распространен метод Бетезда. Одна единица Бетезда (БЕ) блокирует 50% активности фактора VIII (ФVIII) в нормальной плазме.

Чтобы узнать титр ингибитора у пациента, необходимо приготовить несколько последовательных разведений его плазмы и выполнить тест смешивания. Проанализировав остаточную активность ФVIII в нормальной плазме, вычисляют степень разведения, позволяющую блокировать 50% активности. Степень разведения

и соответствует активности ингибитора. Чем больше степень разведения плазмы, тем выше активность (титр) ингибитора. Ингибитор классифицируется в зависимости от титра. Титр ингибитора, который никогда не превышал 5 БЕ, считается низким (низкорезагирующим). Если имеются анамнестические данные о том, что титр ингибитора превысил 5 БЕ, независимо от того, какой титр у пациента на момент обращения, ингибитор признается высоким (высокорезагирующим).

Эпидемиология ингибиторной гемофилии и факторы, повышающие риск развития ингибитора

Частота развития ингибитора в группах пациентов различна и зависит от множества обстоятельств. Средняя частота ингибиторных форм гемофилии А в различных популяциях колеблется от 10 до 30% [2, 3].

Наиболее высок риск развития ингибитора в течение первых 20 дней введения препарата. Далее риск снижается, и после 50 дней введения он невысок.



В качестве факторов, влияющих на частоту развития ингибитора, рассматривались генетические характеристики заболевания, характеристики ПФVIII, возраст, интенсивность и причины начала проведения заместительной терапии.

Наиболее значимыми и не вызывающими сомнений факторами риска развития ингибитора считают характер мутации гена ФVIII. Наиболее частая «находка» у пациентов с тяжелой формой гемофилии – инверсия интрона 22, по данным J. Oldenburg и соавт., сопровождается риском развития ингибитора, равным 21%. При больших делециях, затрагивающих несколько доменов, риск значительно выше – до 88%. Мутации, которые приводят к потере активности ФVIII, но при которых сохраняется синтез определенного количества специфического белка (миссенс- и сплайс-мутации), сопровождаются значительно меньшим риском развития ингибитора – до 10% [4].

Недавно проведенный метаанализ, включавший несколько исследований с участием 5383 пациентов с тяжелой формой гемофилии, показал, что у пациентов с инверсией интрона 22, большими делециями и нонсенс-мутациями риск развития ингибитора повышается в 3,6 раза [5].

Раса пациента также является фактором, определяющим риск развития ингибитора. Пациенты негроидной расы, испанцы и латиноамериканцы имеют более высокий риск развития ингибитора по сравнению с европейцами, не имеющими испанских корней [6].

Из других генетических факторов выявлено значение полиморфизмов генов фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 10 [7, 8]. Наиболее острые дискуссии развернулись по поводу влияния особенностей препаратов ФVIII на риск развития ингибитора. В настоящее время однозначных данных, позволяющих выделить наиболее безопасную группу препаратов, нет.

Предположение, что применение рекомбинантных препаратов повышает риск развития ингибитора, не подтверждается. Однако можно признать, что к настоящему моменту нет завершенных независимых, многоцентровых исследований, включавших достаточно большую выборку пациентов, которые предоставили бы сравнительную оценку иммуногенности плазменных и рекомбинантных препаратов. То же относится и к роли фактора Виллебранда (ФВ) в снижении риска развития ингибитора. На основании имеющихся публикаций можно сделать противоречивые выводы [9–13]. Не исключено, что проводимое в настоящее время исследование SIPPET продемонстрирует что-то более определенное.

Что касается рекомбинантных препаратов, видимо, препараты первого и второго поколения более иммуногенны, а риск развития ингибитора при их применении выше по сравнению с более современными рекомбинантными препаратами третьего поколения [14]. Существует предположение, что риск развития ингибитора повышается, если начало терапии (первые эпизоды презентации антигена) связано с наличием «сигнала опасности», например повреждения или воспаления [15, 16].

Имеются данные о повышении риска развития ингибитора, если в начальной фазе имела место интенсивная терапия (в частности, ежедневное введение препарата в высоких дозах в связи с хирургическим лечением) [17, 18].

Результаты недавно проведенного исследования RODIN показали, что ранняя интенсивная терапия, ассоциированная с хирургическим лечением, повышает риск развития ингибитора в 2 раза. Ранняя терапия в высоких дозах также повышает риск развития ингибитора в 2,3 раза. В то же время терапия в низких дозах снижает риск, а профилактика уменьшает риск преимущественно у пациентов с относительно невысоким генетическим риском развития ингибитора [19].

Идея о том, что снизить риск развития ингибитора можно, начав раннюю профилактику в высоких дозах, разобщилив при этом введение препарата с различными повреждающими воздействиями, такими как прививки, была проверена в небольшом исследовании, проведенном в Германии. Результаты показали, что из 26 пациентов, у которых профилактика по схеме 25 МЕ/кг начиналась с момента манифестации геморрагического синдрома, только у 3% развился ингибитор [20].

Фактор свертывания VIII

Показания к применению: профилактика и лечение кровотечений при гемофилии А, приобретенной недостаточности фактора свертывания VIII.

Режим дозирования. Режим дозирования устанавливают индивидуально при постоянном контроле фактора свертывания VIII. Вводят внутривенно. Доза зависит от величины необходимого повышения уровня активности фактора свертывания VIII (который в свою очередь определяется тяжестью кровотечения), а также от массы тела пациента.

Особые указания. У пациентов, получающих фактор свертывания VIII, возможно развитие антител к его белку. В таких случаях эффективность терапии обычно уменьшается и может потребоваться увеличение дозы фактора свертывания VIII. При тяжелой гемофилии А возможно профилактическое применение.

Противопоказания к применению. Повышенная чувствительность к фактору свертывания VIII



Значение таких факторов, как смена препаратов, пролонгированная инфузия ПФVIII, в повышении риска развития ингибитора не подтверждено [14, 21, 22].

Другая сторона вопроса – лечение ингибиторных пациентов. У большинства пациентов с низкорезагирующим ингибитором заместительная терапия высокими дозами ПФVIII может быть эффективной. Однако, по данным литературы, из всех ингибиторных пациентов низкорезагирующий ингибитор проявляется в среднем у 20% [3]. Остальные – пациенты с высокими титрами ингибитора, у которых введение ПФVIII неэффективно.

Проблемы остановки кровотечения решаются в группе высокореагирующих пациентов путем назначения препаратов шунтирующего действия. Безусловно, эффективность такого лечения ниже эффективности заместительной терапии, а стоимость выше. Однако современные исследования продемонстрировали возможность и эффективность в том числе их профилактического использования [23–27]. Но стоимость такой терапии очень высока и увеличивается, если у пациента возникает необходимость хирургического лечения или развивается тяжелое кровотечение [28–30]. Возможности элиминации ингибитора изучаются на протяжении многих лет. В настоящее время существует несколько вариантов терапии. Наибольшее распространение получили две схемы индукции иммунной толерантности (ИИТ): в низких дозах (50–100 МЕ/кг три раза в неделю) и высоких дозах (100–150 МЕ/кг два раза в день). Имеющиеся данные об относительной эффективности этих схем

весьма противоречивы. Это связано с тем, что в исследованиях изменялись разные критерии эффективности, анализируемые группы не были эквивалентными и использовалась разная сопроводительная терапия.

Кроме того, при анализе результатов необходимо учитывать факторы, влияющие на эффективность ИИТ [31].

Сегодня можно выделить несколько благоприятных и неблагоприятных прогностических факторов ИИТ (табл. 1) [32].

С учетом этих факторов метаанализ проведенных исследований позволил немецким авторам сделать следующие выводы. У пациентов с благоприятными прогностическими факторами терапия как в высоких, так и в низких дозах приводит к успеху с равной частотой. Вместе с тем лечение в низких дозах более длительное и частота геморрагических эпизодов значительно выше. У пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами преимущество имеет терапия в высоких дозах [33].

Еще один дискутируемый аспект ИИТ – выбор препарата. Результаты ретроспективного анализа ИИТ у пациентов из трех немецких центров позволили сделать вывод о несомненном преимуществе плазменных препаратов, содержащих фВ [34]. Анализ регистров Европы и США показал, что даже у пациентов, получавших ранее ИИТ рекомбинантными препаратами без эффекта, проведение курса ИИТ препаратами, содержащими фВ, позволило добиться полного успеха в 33% случаев и частичного в 20% [35]. Правда, другие авторы, проанализировав данные литературы,

приходят к противоположному выводу. Данные результатов 13 исследований позволили им проанализировать эффективность ИИТ у 382 пациентов. К сожалению, авторам не удалось учесть прогностические факторы исхода ИИТ у пациентов. В целом же достоверной разницы эффективности ИИТ при лечении рекомбинантными ПФVIII или плазменными ПФVIII, содержащими фВ, авторы не выявили [36]. Но учитывая значительную разнородность анализируемых исследований, сделанные выводы вряд ли имеют высокую ценность. В целом есть основания считать, что вопрос о преимуществе той или иной группы препаратов для проведения ИИТ пока не решен. Мы представляем предварительные результаты ИИТ у детей с ингибиторной формой гемофилии А, проходивших лечение в Измайловской детской городской клинической больнице с 2006 по 2011 г. Целью работы стала оценка эффективности индукции иммунной толерантности у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А.

Материал и методы исследования

С 2006 по 2011 г. под наблюдением находились 18 детей с ингибиторной формой гемофилии А. Пятеро (низкорезагирующие) получали терапию в низких дозах, остальные (высокорезагирующие) – в высоких. Все дети получали индукцию иммунной толерантности плазменным ПФVIII, содержащим фВ, – Октанатом.

Длительность катамнеза составила не менее одного года.

Для лабораторной оценки эффективности и контроля терапии выполняли следующие тесты.

Таблица 1. Факторы, влияющие на прогноз ИИТ

Прогностически благоприятные факторы	Прогностически неблагоприятные факторы
Титр ингибитора на момент начала терапии < 10 БЕ	Срок более пяти лет между развитием ингибитора и началом ИИТ
Анамнестический пик ингибитора < 200 БЕ	Прерывание курса ИИТ
Мутация ФVIII, обуславливающая низкий риск развития ингибитора	Высокий подъем титра ингибитора в начале ИИТ



Определяли активность ингибитора немодифицированным тестом Бетезда. Тест восстановления активности ФVIII рассчитывали по формуле: восстановление = (активность после введения (%) - активность до введения (%)) × масса тела (кг) / доза введенного препарата (МЕ). При этом нормальным считалось значение теста не менее 1,5. Период полувыведения оценивали по фармакокинетической кривой. Нормальным считался период полувыведения не менее 7 часов.

Для клинической оценки эффективности регистрировали:

- ✓ частоту кровотечений;
 - ✓ применение препаратов шунтирующего действия.
- Результаты терапии оценивали следующим образом:
- ✓ успех: отсутствие клинических данных об ингибиторе, стабильное (не менее года) отсутствие титра ингибитора в образцах пациентов, нормальный тест восстановления, нормальный период полувыведения;
 - ✓ частичный успех: клинический эффект от применения ПФVIII, наличие двух из трех лабораторных признаков эффективной терапии;

- ✓ частичный эффект: применение ПФVIII хотя бы в высоких дозах уменьшает или предотвращает значимые геморрагические проявления, присутствует один из трех лабораторных признаков эффекта;
- ✓ отсутствие эффекта: сохраняется титр ингибитора, нет эффекта от применения ПФVIII, короткий период полувыведения и низкое восстановление активности ФVIII.

Результаты и их обсуждение

Характеристика групп пациентов представлена в табл. 2.

Таблица 2. Характеристика групп пациентов

Тяжесть ингибитора	Тяжесть гемофилии (тяжелая/среднетяжелая), n	Возраст начала заместительной терапии: средний (минимум – максимум), лет	Возраст диагностики ингибитора: средний (минимум – максимум), лет	Длительность терапии до выявления ингибитора: средняя (минимум – максимум), дни	Возраст начала ИИТ: средний (минимум – максимум), лет	Период от выявления ингибитора до начала ИИТ: средний (минимум – максимум), дни	Разовая доза: средняя (минимум – максимум), МЕ	Начальная схема введения
Высокорезирующий (n = 13)	10/3	1,7 (0–4,8)*	3,9 (0,7–7,9)	639 (97–2748)	7,8 (0,8–16,5)	1433 (37–4426)	147,9 (118–200)	Каждые 12 часов**
Низкорезирующий (n = 5)	3/2	1,3 (0,6–1,7)	2,1 (1,1–3,3)	297 (3–602)	2,8 (2,1–3,6)	254 (34–603)	137,2 (71,4–208,3)	Каждые 48 часов

* Известен у восьми пациентов из 13.

** Один из пациентов получал терапию по схеме 200 МЕ/кг один раз в сутки.

Таблица 3. Эффективность ИИТ*

Тяжесть ингибитора	Исходы терапии (тяжелые/среднетяжелые), абс. (%)			Длительность терапии до достижения отрицательного титра ингибитора: средняя (минимум – максимум), дни	Длительность терапии до начала снижения дозы препарата: средняя (минимум – максимум), дни	Длительность ИИТ до момента перехода на профилактическое лечение: средняя (минимум – максимум), дни	Длительность терапии до момента прекращения использования шунтирующих препаратов: средняя (минимум – максимум), дни
	успех	частичный эффект	без эффекта				
Высокорезирующий (n = 13)	9 (69,2)	2 (15,4)	2 (15,4)	72** (15–217)	204** (46–401)	1105*** (616–1347)	48**** (4–118)
Низкорезирующий (n = 5)	5 (100)	0	0	99 (14–166)	300 (134–658)	465 (184–767)	63***** (10–279)

* При анализе результатов, представленных в таблице, оценка достоверности различий не проводилась в связи с небольшой выборкой и значительной вариабельностью значений каждого параметра.

** Было достигнуто у десяти пациентов.

*** Начата у девяти пациентов.

**** Из 13 пациентов трое не требовали применения шунтирующих препаратов с момента начала ИИТ, двое (лечение было неэффективно) получали шунтирующие препараты весь период терапии и после прекращения ИИТ. Показатель оценивали у восьми пациентов.

***** Терапия проводилась трем детям из пяти.



Как видно из табл. 2, 72% детей имели высокорезагирующий ингибитор, 28% – низкорезагирующий. Большинство (72%) детей в каждой группе страдали тяжелой формой гемофилии. Возраст начала заместительной терапии значительно варьировал, что объяснялось в том числе различной тяжестью заболевания. Заметно варьировали возраст диагностики ингибитора и длительность периода заместительной терапии до момента диагностики ингибитора. Возможная причина – недостатки системы наблюдения за пациентами. Очевидно, что поздняя диагностика ингибитора повышает риск угрожающего неконтролируемого кровотечения и не позволяет своевременно обеспечить пациентов препаратами шунтирующего действия. Длительный период между развитием ингибитора и началом ИИТ ухудшает прогноз терапии. Данные обстоятельства требуют декретирования порядка обследования пациентов на ингибитор, особенно в начале заместительной терапии. Следствием этого является позднее начало курса ИИТ у большинства детей. Единственный позитивный момент позднего начала лече-

ния – отсутствие необходимости у большинства пациентов организации венозного доступа и отсутствия технических сложностей лечения на дому.

Что касается доз и схем введения препаратов, они соответствуют рекомендованным при данном типе ингибитора [33].

В таблице 3 приведены результаты ИИТ у пациентов анализируемых групп.

При анализе представленных (предварительных) результатов ИИТ можно сделать вывод, что эффективность этого метода в наших условиях не отличается от эффективности, представленной другими авторами [32]. Все пациенты с низкорезагирующим ингибитором были излечены и переведены на профилактическое лечение в сроки, не превышающие 2,1 года, в среднем за 465 дней. Полностью излечены 69,2% детей с высокорезагирующим ингибитором. У двух пациентов с высокорезагирующим ингибитором достигнут частичный ответ. Один из них сохранил низкий титр ингибитора, но на фоне высоких доз ПФVIII у пациента прекратились кровотечения. У другого титр рецидивировал после нарушения режима

ИИТ (прекратили терапию на две недели), но применение высоких доз ПФVIII также позволило прекратить применение шунтирующих препаратов из-за отсутствия значимых кровотечений. Еще у двоих терапия оказалась неэффективной.

Заключение

ИИТ с применением плазменных ПФVIII, содержащих фВ, – эффективный инструмент элиминации ингибитора, позволяющий добиваться устойчивого положительного эффекта у большинства пациентов с ингибиторной формой гемофилии А. При подготовке и проведении ИИТ необходимо учитывать требования этого метода терапии. При соблюдении правил ИИТ позволяет добиваться успеха практически у всех пациентов с низкорезагирующим и у большинства пациентов с высокорезагирующим ингибитором. Таким образом, можно не только значительно улучшить прогноз пациентов с элиминированным ингибитором, но и добиться значительной экономии средств. До настоящего времени альтернативных методов элиминации ингибитора не разработано. *

Литература

1. Di Minno M.N., Di Minno G., Di Capua M. et al. Cost of care of haemophilia with inhibitors // Haemophilia. 2010. Vol. 16. № 1. P. e190–201.
2. Wight J., Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review // Haemophilia. 2003. Vol. 9. № 4. P. 418–435.
3. Gouw S.C., van der Bom J.G., van den Berg H.M. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study // Blood. 2007. Vol. 109. № 11. P. 4648–4654.
4. Oldenburg J., Schroder J., Brackmann H. et al. Environmental and genetic factors influencing inhibitor development // Semin. Hematol. 2004. Vol. 41. № 1. Suppl. 1. P. 82–88.
5. Gouw S.C., van den Berg H.M., Oldenburg J. et al. F8 gene mutation type and inhibitor development in patients with severe hemophilia A: systematic review and meta-analysis // Blood. 2012. Vol. 119. № 12. P. 2922–2934.
6. Carpenter S.L., Michael Soucie J., Sterner S. et al. Increased prevalence of inhibitors in Hispanic patients with severe haemophilia A enrolled in the Universal Data Collection database // Haemophilia. 2012. Vol. 18. № 3. P. e260–265.
7. Astermark J., Oldenburg J., Carlson J. et al. Polymorphisms in the TNFA gene and the risk of inhibitor development in patients with hemophilia A // Blood. 2006. Vol. 108. № 12. P. 3739–3745.
8. Astermark J., Oldenburg J., Pavlova A. et al. Polymorphisms in the IL10 but not in the IL1beta and IL4 genes are associated with inhibitor development in patients with hemophilia A // Blood. 2006. Vol. 107. № 8. P. 3167–3172.
9. Dasgupta S., Repessé Y., Bayry J. et al. VWF protects FVIII from endocytosis by dendritic cells and subsequent presentation to immune effectors // Blood. 2007. Vol. 109. № 2. P. 610–612.
10. Granchar S., Navajas R., Marañón C. et al. Incomplete tyrosine 1680 sulphation in recombinant FVIII concentrates // Haemophilia. 2011. Vol. 17. № 4. P. 709–710.
11. Mannucci P.M., Mancuso M.E., Santagostino E. How we choose factor VIII to treat hemophilia // Blood. 2012. Vol. 119. № 18. P. 4108–4114.
12. Franchini M., Tagliaferri A., Mengoli C., Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2012. Vol. 81. № 1. P. 82–93.



13. Iorio A., Halimeh S., Holzhauser S. et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review // *J. Thromb. Haemost.* 2010. Vol. 8. № 6. P. 1256–1265.
14. Gouw S.C., van der Bom J.G., Ljung R. et al. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 3. P. 231–239.
15. Gallucci S., Matzinger P. Danger signals: SOS to the immune system // *Curr. Opin. Immunol.* 2001. Vol. 13. № 1. P. 114–119.
16. Kono H., Rock K.L. How dying cells alert the immune system to danger // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8. № 4. P. 279–289.
17. Maclean P.S., Richards M., Williams M. et al. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A // *Haemophilia.* 2011. Vol. 17. № 2. P. 282–287.
18. Ragni M.V., Ojeifo O., Feng J. Risk factors for inhibitor formation in haemophilia: a prevalent case-control study // *Haemophilia.* 2009. Vol. 15. № 5. P. 1074–1082.
19. Gouw S.C., van den Berg H.M., Fischer K. et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study // *Blood.* 2013. Vol. 121. № 20. P. 4046–4055.
20. Kurnik K., Bidlingmaier C., Engl W. et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development // *Haemophilia.* 2010. Vol. 16. № 2. P. 256–262.
21. Auerswald G., Bade A., Haubold K. et al. No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: a prospective study // *Haemophilia.* 2013. Vol. 19. № 3. P. 438–444.
22. Batorova A., Holme P., Gringeri A. et al. Continuous infusion in haemophilia: current practice in Europe // *Haemophilia.* 2012. Vol. 18. № 5. P. 753–759.
23. Valentino L.A. Assessing the benefits of FEIBA prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors // *Haemophilia.* 2010. Vol. 16. № 2. P. 263–271.
24. Leissinger C., Gringeri A., Antmen B. et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 18. P. 1684–1692.
25. Konkle B.A., Ebbesen L.S., Erhardtsen E. et al. Randomized, prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in hemophilia patients with inhibitors // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. № 9. P. 1904–1913.
26. Jiménez-Yuste V., Alvarez M.T., Martín-Salces M. et al. Prophylaxis in 10 patients with severe haemophilia A and inhibitor: different approaches for different clinical situations // *Haemophilia.* 2009. Vol. 15. № 1. P. 203–209.
27. Young G., Auerswald G., Jimenez-Yuste V. et al. PRO-PACT: retrospective observational study on the prophylactic use of recombinant factor VIIa in hemophilia patients with inhibitors // *Thromb. Res.* 2012. Vol. 130. № 6. P. 864–870.
28. Nakamura S., Morimoto A., Oh Y. et al. Cost effectiveness of prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate in a patient with inhibitor-positive hemophilia A // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2012. Vol. 23. № 3. P. 235–237.
29. Stasyshyn O., Antunes S., Mamonov V. et al. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study // *Haemophilia.* 2014. Vol. 20. № 5. P. 644–650.
30. Abbonizio F., Giampaolo A., Coppola A. et al. Therapeutic management and costs of severe haemophilia A patients with inhibitors in Italy // *Haemophilia.* 2014. Vol. 20. № 4. P. e243–250.
31. Gomez K., Klamroth R., Mahlangu J. et al. Key issues in inhibitor management in patients with haemophilia // *Blood Transfus.* 2014. Vol. 12. Suppl. 1. P. s319–329.
32. Witmer C., Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence // *Ther. Adv. Hematol.* 2013. Vol. 4. № 1. P. 59–72.
33. Etingshausen C.E., Kreuz W. The immune tolerance induction (ITI) dose debate: does the International ITI Study provide a clearer picture? // *Haemophilia.* 2013. Vol. 19. Suppl. 1. P. 12–17.
34. Kreuz W. The role of VWF for the success of immune tolerance induction // *Thromb. Res.* 2008. Vol. 122. Suppl. 2. P. S7–S12.
35. Santagostino E. More than a decade of international experience with a pdFVIII/VWF concentrate in immune tolerance // *Haemophilia.* 2013. Vol. 19. Suppl. 1. P. 8–11.
36. Van Velzen A.S., Peters M., van der Bom J.G., Fijnvandraat K. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review // *Br. J. Haematol.* 2014. Vol. 166. № 4. P. 485–495.

Induction of Immune Tolerance in a Child with Inhibitory Type of Hemophilia A

P.V. Svirin^{1,2}, V.V. Vdovin¹, Ye.E. Shiller¹, V.Yu. Petrov¹, L.Ye. Larina²

¹ Morozov Children's Municipal Clinical Hospital

² Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Pavel Vyacheslavovich Svirin, pavel_svirin@inbox.ru

The results from the conducted study demonstrated that induction of immune tolerance caused by using coagulation factor VIII from the blood serum containing von Willebrand factor represents an effective tool for eliminating the inhibitor that allows for obtaining a stable positive effect in the majority of patients with inhibitory type of hemophilia A.

Key words: hemophilia A, induction of immune tolerance, Octanat