

Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России

Н.И. Зозуля¹, В.М. Чернов², И.С. Тарасова², А.Г. Румянцев²

¹ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4;

²ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

Контактные данные: Надежда Ивановна Зозуля zozulya.n@blood.ru

Внедрение государственной программы «7 высокозатратных нозологий» и активная работа гематологов Российской Федерации (РФ) позволили значительно улучшить специализированную помощь детям и взрослым, больным гемофилией. Регистр больных гемофилией РФ на 25.10.2018 содержал сведения о 7433 пациентах, из них с гемофилией А — 6525 человек. Примерно у 400 пациентов была диагностирована ингибиторная форма гемофилии (ИФГ). Ингибитор преимущественно появлялся в детском и молодом возрасте (до 20 лет). В РФ достигнуто высокое обеспечение концентратов факторов свертывания крови для лечения гемофилии — 8,1 МЕ на душу населения по фактору VIII свертывания крови в 2018 г., что соответствует градации «полная интеграция в общество» по шкале, предложенной Всемирной федерацией гемофилии. Благодаря достаточной обеспеченности препаратами факторов свертывания имеется возможность проведения элиминации ингибитора с помощью индукции иммунной толерантности. Лечение с применением антиингибиторного коагулянтного комплекса и эптакоса альфа (активированного) требует хорошего венозного доступа и не всегда бывает эффективным. У 67 % взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии при низком титре ингибитора результаты лечения остаются неудовлетворительными, так как количество кровотечений в год превышает 4. При высоком титре ингибитора неудовлетворительные результаты лечения отмечаются более чем у 1/3 больных, несмотря на проводимую профилактическую терапию препаратами с шунтирующим механизмом действия. В настоящее время проходят клинические исследования принципиально новых препаратов для лечения гемофилии, в том числе ИФГ. Одним из таких препаратов является эмицизумаб, который представляет собой биспецифичное гуманизированное моноклональное антитело, связывающее активированный фактор IX (FIXa) с FX для восполнения функции отсутствующего активированного FVIII. Эмицизумаб не нейтрализуется ингибиторами к FVIII, что позволяет с успехом использовать его при ИФГ А. Результаты исследований HAVEN 1 и HAVEN 2 показали преимущества применения эмицизумаба в профилактическом режиме у детей и взрослых с ИФГ А по сравнению с препаратами с шунтирующим механизмом действия.

Ключевые слова: гемофилия, ингибитор, частотные характеристики, лечение, индукция иммунной толерантности, антиингибиторный коагулянтный комплекс, эптакос альфа, эмицизумаб, эффективность, безопасность, качество жизни

Для цитирования: Зозуля Н.И., Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2019;6(2):48–53.

Unsolved issues of providing medical care to patients with hemophilia with inhibitors in Russia

N.I. Zozulya¹, V.M. Chernov², I.S. Tarasova², A.G. Rumyantsev²

¹National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novy Zykovsky Proezd, Moscow, 125167, Russia;

²Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samory Mashela St., Moscow, 117997, Russia

The implementation of the state program “7 high-cost nosologies” and the active work of Russian hematologists have significantly improved the specialized care for children and adults with Hemophilia. Russian hemophilia patient registry as of 10.25.2018 contained information about 7433 patients, of whom with hemophilia A — 6525 people. About 400 people were diagnosed with hemophilia with inhibitors. The inhibitor predominantly appeared at child and young age (up to 20 years). There is a high supply of coagulation factors concentrates for the treatment of hemophilia in the Russian Federation — 8.1 IU of coagulation factor VIII per capita in 2018, which corresponds to the graduation “full integration into society” according to the scale proposed by the World Hemophilia Federation. Due to the sufficient availability of coagulation factors, it is possible to conduct elimination of inhibitors by immune tolerance induction. Treatment with anti-inhibitor coagulant complex and eptacog alfa (activated) requires a good venous access and is not always effective. Treatment results remain unsatisfactory in 67 % of adult patients with severe hemophilia with low inhibitor titer due to the number of bleeding per year exceeds 4. Unsatisfactory treatment results are noted in more than 1/3 patients with a high inhibitor titer, despite the ongoing prophylaxis with bypassing agents. Currently, clinical studies of fundamentally new drugs for hemophilia treatment, including the inhibitory form, are ongoing. One such drug is emicizumab, which is a bispecific humanized monoclonal antibody that bridges activated factor IX and factor X to restore the function of missing activated factor VIII. Emicizumab is not neutralized by inhibitors to FVIII, which allows it to be successfully used in the inhibitory form of hemophilia A. The results of HAVEN 1 and HAVEN 2 studies showed the advantages of using emicizumab in prophylactic regimen in children and adults with the inhibitory form of hemophilia A compared with bypassing agents.

Key words: hemophilia, inhibitor, frequency characteristics, treatment, immune tolerance induction, anti-inhibitory coagulant complex, eptacog alfa, emicizumab, efficacy, safety, quality of life

For citation: Zozulya N.I., Chernov V.M., Tarasova I.S., Rummyantsev A.G. *Unsolved issues of providing medical care to patients with hemophilia with inhibitors in Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2019;6(2):48–53.*

Информация об авторах

Н.И. Зозуля: д.м.н., заведующая отделом коагулопатий НИИЦ гематологии, e-mail: zozulya.n@blood.ru; <http://orcid.org/0000-0001-7074-0926>
 В.М. Чернов: д.м.н., профессор, заведующий научно-аналитическим отделом НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: venmihcher@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4854-937X>
 И.С. Тарасова: д.м.н., ученый секретарь Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: irtarasova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0402-4774>
 А.Г. Румянцев: академик РАН, д.м.н., профессор, президент НИИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и РОО НОДГО, главный внештатный детский специалист онколог-гематолог Минздрава России, e-mail: Alexander.Rummyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Information about the authors

N.I. Zozulya: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Coagulopathies, National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, e-mail: zozulya.n@blood.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7074-0926>
 V.M. Chernov: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific and Analytical Department, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irtarasova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4854-937X>
 I.S. Tarasova: Dr. of Sci. (Med.), Scientific Secretary, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irtarasova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0402-4774>
 A.G. Rummyantsev: Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, President of Regional Public Organization National Society of Pediatric Hematologists and Oncologists, Chief Freelance Pediatric Hematologist and Oncologist of the Ministry of Health of Russia, e-mail: Alexander.Rummyantsev@fccho-moscow.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1643-5960>

Вклад авторов

Н.И. Зозуля: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, подготовка списка литературы, написание текста рукописи
 В.М. Чернов: разработка дизайна статьи, анализ научного материала, обзор публикаций по теме статьи, научная редакция статьи, литературное редактирование, составление резюме
 И.С. Тарасова: научная редакция статьи, литературное редактирование
 А.Г. Румянцев: научная редакция статьи, анализ научного материала

Authors' contributions

N.I. Zozulya: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, preparation of a list of references, writing the text of the manuscript
 V.M. Chernov: design of the article, analysis of scientific material, review of publications on the topic of the article, scientific edition of the article, literary editing, composing a resume
 I.S. Tarasova: scientific edition of the article, literary editing
 A.G. Rummyantsev: scientific edition of the article, analysis of scientific material

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.

Благодаря внедрению государственной программы «7 высокотратных нозологий» и активной работе медицинского гематологического сообщества в Российской Федерации (РФ) за последние 15 лет был достигнут значительный прогресс в лекарственном обеспечении пациентов с редкими заболеваниями, в том числе с гемофилией [1].

Обеспеченность концентратами факторов свертывания крови неуклонно росла с 2004 г. и в настоящее время по фактору свертывания крови VIII (FVIII) она составляет 8,1 МЕ на душу населения в год (рис. 1) [2].

Для оценки доступа больных к заместительной терапии Всемирная федерация гемофилии (World Federation of Hemophilia, WFH) предложила использовать такой показатель, как количество МЕ фактора свертывания крови на каждого жителя страны в год [3]. Были предусмотрены следующие градации:

- борьба за выживание — 0–1 МЕ на душу населения в год;
- функциональная независимость — 1–3 МЕ на душу населения в год;

- целостность суставов — 3–6 МЕ на душу населения в год;
- полная интеграция в общество — 5–7 МЕ на душу населения в год.

Таким образом, в РФ удалось в кратчайшие сроки достичь такой обеспеченности FVIII, которая позволяет полностью интегрировать больных гемофилией в общество и приблизиться по этому показателю к наиболее развитым странам [4] (рис. 2).

Повсеместно внедрен в практику профилактический режим терапии гемофилии в целях предотвращения спонтанных кровотечений и развития артропатий.

Высокое качество оказываемой медицинской помощи и обеспеченность препаратами свертывания крови позволили существенно повысить продолжительность и качество жизни пациентов с гемофилией в РФ [5].

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении заболевания, ведение пациентов с ингибиторной формой гемофилии (ИФГ) представляет определенные трудности. Общее число больных с гемофилией в РФ, по данным Минздрава России на

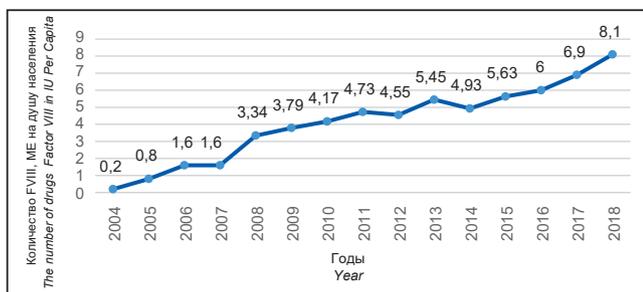


Рис. 1. Динамика обеспеченности больных гемофилией А препаратами FVIII в РФ в МЕ на душу населения в год (цит. по [1])

Fig. 1. Dynamics of FVIII availability for patients with hemophilia A in Russia in IU Per Capita per year [1]

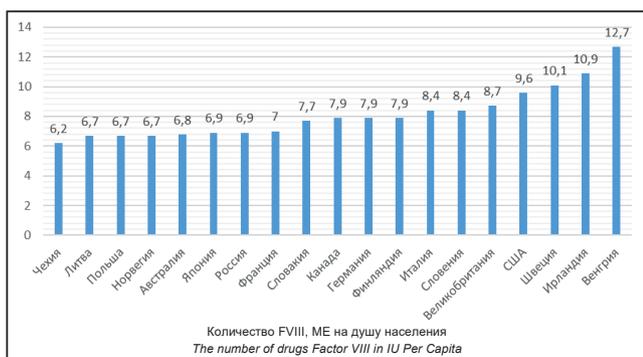


Рис. 2. Страны, в которых обеспеченность больных гемофилией А препаратами FVIII в 2017 г. составляет больше 6 МЕ на душу населения (по данным ежегодного отчета WFH за 2017 г.; цит. по [2])

Fig. 2. Countries where FVIII availability for patients with hemophilia A in 2017 is more than 6 IU Per Capita [2]

25.10.2018, составляет 7433, из них с гемофилией А – 6525 человек, из которых 30,8 % – дети [1]. При этом пациентов с диагностированной ИФГ насчитывается не более 400 человек [1]. Следует отметить, что в 66 % случаев ИФГ ингибитор появляется в детском и молодом возрасте (до 20 лет), более 40 % больных с ИФГ – это дети в возрасте до 10 лет [6].

Варианты лечения пациентов с ИФГ зависят от титра ингибитора, клинического фенотипа заболевания и ответа на проводимую терапию. В лечении ИФГ могут использоваться: индукция иммунной толерантности (ИИТ), препараты с шунтирующим механизмом действия в профилактическом режиме или по требованию [4].

Все существующие на сегодняшний день препараты для заместительной терапии у больных гемофилией вводятся внутривенно, что сопряжено с определенными трудностями и ограничениями. Возрастные анатомические особенности вен, воспалительные и склеротические изменения венозной стенки, артропатии, затрудняющие проведение инфузии без посторонней помощи, могут приводить к пропуску очередного введения препарата, тем самым снижая эффективность проводимой терапии и повышая вероятность возникновения угрожающих жизни кровотечений. Для больных с ИФГ, лечение которых предусматривает большее число инфузий, проблема венозного доступа особенно актуальна.

По данным online-анкетирования, проведенного в феврале–апреле 2018 г. компанией “MAR Consult”

среди 53 специалистов, наблюдающих пациентов с гемофилией А в 37 регионах РФ, 22 % взрослых пациентов с неингибиторной формой гемофилии и 33 % взрослых пациентов с тяжелой ИФГ имели проблемы с венозным доступом. В педиатрической практике такие проблемы, по данным анкетирования, встречались гораздо чаще – у 51 % пациентов [7].

Результаты анкетирования больных в свою очередь свидетельствуют о том, что плохой венозный доступ является ведущей причиной эпизодического отказа от профилактического лечения: 40 % пациентов с ИФГ пропускают очередную инфузию из-за сложности с проведением внутривенных инфузий [5, 8].

Помимо затрудненного венозного доступа актуальной для пациентов с ИФГ остается проблема большого количества кровотечений. По данным анкетирования, медиана спонтанных кровотечений в месяц у больных с ИФГ составляет 3, что в 1,5 раза больше аналогичного показателя у пациентов с неингибиторной формой гемофилии [5]. В свою очередь WFH считает, что целью профилактической терапии является полное отсутствие спонтанных кровотечений [9]. Среди пациентов с ИФГ в РФ только у 17 % отсутствовали эпизоды спонтанных кровотечений [8].

Данные анкетирования пациентов согласуются с результатами клинических исследований по оценке безопасности и эффективности препаратов с шунтирующим механизмом действия: медиана кровотечений за 1 мес при применении эптакога альфа (активированного) по требованию составила 5,6, в режиме профилактики – 3 [10]. Назначение антиингибиторного коагулянтного комплекса (АИКК) больным с ИФГ также не позволяет контролировать кровотечения: медиана частоты кровотечений в год при применении АИКК по требованию составила 28,7, в профилактическом режиме – 7,9 (рис. 3) [11]. Для того чтобы качество жизни пациентов с гемофилией не отличалось от общепопуляционного, количество кровотечений в год у больных с ингибиторами не должно превышать 2 [12].

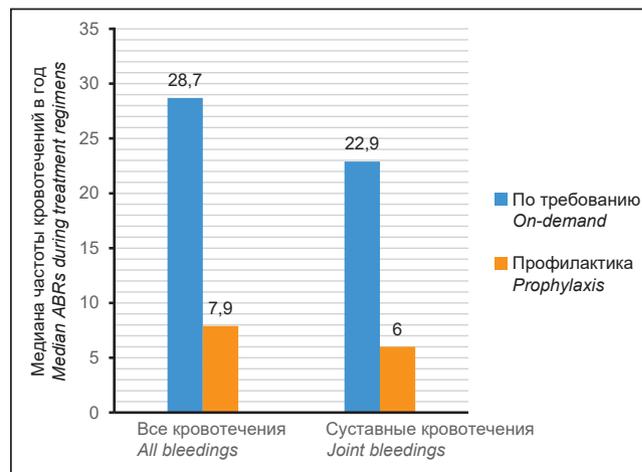


Рис. 3. Частота кровотечений в год (Ме) у больных с ИФГ при применении АИКК в целях профилактики и по требованию (цит. по [11])

Fig. 3. Annualised bleedings rate (Me) for patients with hemophilia A with inhibitors on a PCC treatment in prophylaxis or on-demand regimen

По данным проведенного опроса врачей, более чем у половины (67 %) взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии при низком титре ингибитора результат лечения остается неудовлетворительным, поскольку количество кровотечений в год превышает 4, несмотря на применение препаратов с шунтирующим механизмом действия по требованию.

При высоком титре ингибитора неудовлетворительный результат лечения отмечается более чем у 1/3 взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии, несмотря на проводимую профилактическую терапию препаратами с шунтирующим механизмом действия: у 43 % больных на фоне терапии эптакогом альфа (активированным) и у 33 % пациентов на фоне терапии АИКК [7].

Результаты лечения детей с тяжелой формой гемофилии с низким титром ингибитора также остаются неудовлетворительными: более 4 кровотечений в год отмечаются у 1/3 детей на фоне профилактической терапии эптакогом альфа (активированным) и у половины детей на фоне профилактической терапии АИКК [7].

Проведение ИИТ высокоэффективно (82 %) [13], однако имеется ряд ограничений. По данным анкетирования пациентов, в 2017 г. в РФ 32 % больных с ИФГ А получали препараты FVIII в режиме ИИТ [8]. Среди основных причин отказа от проведения ИИТ опрошенные врачи указывали некомплаентность пациентов (38 % взрослых и 50 % детского возраста), в том числе связанную с затрудненным венозным доступом и необходимостью часто проводить внутривенные инфузии (от 182 до 730 внутривенных инфузий в год в зависимости от протокола ИИТ), сложности лабораторного мониторинга, а также другие причины [7].

Таким образом, лечение пациентов с ИФГ является трудной задачей для гематолога, арсенал доступных лекарственных средств ограничен, результаты их использования не всегда отвечают запросам врача и пациента, а в некоторых случаях врач не может использовать их.

По данным инструкций по медицинскому применению, результатов клинических исследований и опубликованных клинических случаев, на фоне терапии препаратами с шунтирующим механизмом действия были зафиксированы следующие реакции гиперчувствительности: крапивница, отек Квинке, бронхоспазм, анафилактический шок. Некоторые из них были расценены как серьезные нежелательные явления и привели к отмене препаратов [11, 14–17].

С учетом перечисленных выше фактов становится очевидной необходимость разработки и внедрения инновационных подходов к лечению пациентов с ИФГ. В настоящее время проводятся клинические исследования принципиально новых препаратов для лечения гемофилии, в том числе и ингибиторной формы, таких как эмицизумаб (моноклональное антитело – миметик FVIII), фитусиран (малая интерферирующая РНК – олигонуклеотид, препятствующий синтезу антитромбина), концизумаб (моноклональное антитело против ингибитора пути тканевого фактора). Все перечислен-

ные препараты вводятся подкожно. Фитусиран и концизумаб пока не зарегистрированы для применения ни в одной стране мира. Эмицизумаб зарегистрирован в США для лечения пациентов как с ИФГ, так и с неингибиторной формой гемофилии А, в Европе и России – для лечения больных с ИФГ А [17, 18].

Эмицизумаб представляет собой биспецифичное гуманизованное моноклональное антитело и связывает активированный FIX с FX для восполнения функции отсутствующего активированного FVIII, восстанавливает нормальный процесс свертывания крови, не нейтрализуется ингибиторами к FVIII. Препарат вводят подкожно 1 раз в неделю. Эмицизумаб показан пациентам с гемофилией А с ингибиторами к FVIII в качестве профилактики для предотвращения или уменьшения частоты кровотечений. Препарат можно вводить больным любого возраста [17].

Для оценки эффективности и безопасности эмицизумаба при гемофилии А была разработана и проведена программа клинических исследований HAVEN. В ходе 2 исследований III фазы (HAVEN 1 и HAVEN 2) были изучены: клиническая эффективность и влияние на качество жизни, безопасность и фармакокинетика эмицизумаба у пациентов с ИФГ А. В исследовании HAVEN 1 принимали участие подростки в возрасте 12 лет и старше и взрослые пациенты, в исследовании HAVEN 2 – дети в возрасте от 1 года до 12 лет, а также подростки в возрасте от 12 до 17 лет, масса тела которых не превышала 40 кг [19, 20].

В исследование HAVEN 1 были включены 109 подростков и взрослых пациентов с ИФГ А. Пациенты, которые ранее получали эпизодическое лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия, были рандомизированы в соотношении 2:1 на тех, которые получали эмицизумаб в целях профилактики (группа А), и тех, которые не получали профилактического лечения (группа В). Основной целью исследования было сравнение количества кровотечений в группах А и В. Пациенты, которые ранее получали профилактическое лечение препаратами с шунтирующим механизмом действия, получали эмицизумаб в профилактических целях (группа С). У больных, которые согласно рандомизации получали эмицизумаб в профилактических целях (группа А, $n = 35$), количество кровотечений, потребовавших лечения в год, составило 2,9 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,7–5,0), у больных, которые не получали профилактику (группа В, $n = 18$) – 23,3 (95 % ДИ 12,3–43,9). Таким образом, профилактическое лечение эмицизумабом оказалось на 87 % эффективнее ($p < 0,001$). Кровотечения отсутствовали у 22 (63 %) пациентов группы А и у 1 (6 %) больного группы В. У 24 пациентов группы С, которые участвовали в неинтервенционном исследовании, профилактическое лечение эмицизумабом привело к снижению частоты кровотечений на 79 % по сравнению с частотой кровотечений, которая наблюдалась при профилактическом лечении препаратами с шунтирующим механизмом действия [19].

Результаты применения эмицизумаба у пациентов детского возраста в ходе исследования HAVEN 2 ($n = 88$) продемонстрировали еще более значимые изменения при применении эмицизумаба: частота кровотечений, потребовавших лечения в год при применении эмицизумаба 1 раз в неделю, составила 0,3. Медиана годовой частоты потребовавших лечения спонтанных кровотечений, гемартрозов, кровоизлияний в суставы-мишени была равна нулю, медиана годовой частоты всех кровотечений, как потребовавших, так и не потребовавших лечения – 0,6. У 76,9 % больных кровотечения отсутствовали. Во всех группах за весь период наблюдения не было ни одного пациента, у которого количество потребовавших лечения кровотечений превысило бы 3, при этом среди возникших кровотечений, потребовавших лечения, 83,3 % были травматическими и только 16,7 % – спонтанными. Применение эмицизумаба позволило на 99 % снизить годовую частоту кровотечений, требующих лечения, по сравнению с аналогичным показателем на предшествующей терапии препаратами с шунтирующим механизмом действия [20].

Эмицизумаб обладает благоприятным профилем безопасности, значительно повышает качество жизни пациентов: уменьшаются боль при движении, болезненная отечность, боль в суставах, больным становится легче ходить [21]. По данным анкетирования пациентов, лишь 16,3 % больных с ИФГ не чувствуют боли и дискомфорта, при этом доля таких пациентов снижается (на 3,7 % в 2017 г. по сравнению с результатами анкетирования 2010 г.) [5]. Большое число пациентов, испытывающих боль, по мнению врачей, объясняется развитием артропатии уже в детском возрасте у 64 % пациентов с ИФГ в РФ. По мере взросления доля пациентов с артропатией увеличивается и составляет 75 % среди взрослых больных со среднетяжелой ИФГ А и 90 % среди взрослых пациентов с тяжелой ИФГ А [7], что свидетельствует о недостаточном контроле гемартрозов с помощью применяемой терапии.

Применение эмицизумаба снижает количество пропущенных учебных дней: доля пациентов, ни разу не пропустивших учебу на фоне терапии эмицизумабом, увеличилась с 27,5 до 83,3 % за 24 нед наблюдения [22]. На фоне стандартной терапии в РФ 46 % детей и 54 % взрослых с ИФГ А пропускают по состоянию здоровья 30 учебных или рабочих дней в году и более [7].

Программа клинических исследований фазы III по фитусирану носит название ATLAS, результаты этих исследований пока не опубликованы. Исследования фазы III по концизумабу пока не начаты [18].

Революционный прорыв в лечении гемофилии ожидается в результате применения генной терапии. При этом для доставки генной кассеты, как правило, используется вектор на базе аденоассоциированного вируса. На сегодняшний день на ClinicalTrials.gov зарегистрировано 29 исследований генной терапии при гемофилии А и В. Вопросы безопасности, долгосрочной эффективности, этичности и стоимости генной терапии пока остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения, однако возможность излечения пациентов с гемофилией заставляет продолжать исследования в данном направлении [18].

Готовность профессионального гематологического сообщества к внедрению инновационных высокотехнологичных технологий, повышающих качество жизни пациентов с ИФГ, положительный опыт работы с препаратами с принципиально новым механизмом действия, вводимыми подкожно, полученный российскими экспертами, участвовавшими в клинических исследованиях, позволяет надеяться на широкое внедрение новейших препаратов для лечения ИФГ А в клиническую практику при поддержке государства. Находясь в авангарде мирового гематологического сообщества, мы ставим перед собой амбициозные цели и приложим все усилия для того, чтобы пациенты с гемофилией в РФ имели доступ к самому передовому лечению и оставались полноценными членами общества.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Материалы Всероссийского форума «10 лет программе «7 высокочатратных нозологий» от 09.11.2018. [Materials of the All-Russian Forum "10 years of the program "7 high-cost nosologies" from 09.11.2018. (In Russ.)].
2. World Federation Of Hemophilia Report On The Annual Global Survey, 2017. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.wfh.org/en/data-collection>.
3. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 136 с. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in practice of doctors of various specialties. M.: GEOTAR-Media, 2013. 136 p. (In Russ.)].
4. Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свирич П.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению гемофилии. НГО, 2018. 34 с. Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://гемофилия.рф/law/law-stand/786-gemofiliya-klinicheskie-rekomendacii.html>. [Zozulya N.I., Kumskova M.A., Polyanskaya T.Yu., Svirin P.V. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hemophilia. NGO, 2018. 34 p. Access mode: [Electronic resource]. URL: <https://гемофилия.рф/law/law-stand/786-gemofiliya-klinicheskie-rekomendacii.html>. (In Russ.)].
5. Воробьев П.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Зыкова А.Б., Жулёв Ю.А., Зозуля Н.И. Эпидемиология, экономика и качество жизни больных гемофилией в России в 2007–2017 гг.: результаты применения стандартизации в терапии. Проблемы стандартизации в здравоохранении 2018;9–10:15–34. [Vorobyev P.A., Krasnova L.S., Vorobyev A.P., Zyukova A.B., Zhulyov Yu.A., Zozulya N.I. Epidemiology, economics and quality of life of patients with hemophilia in Russia for 2007–2017: results of standardization use in therapy. Problemy standartizatsii v zdravookhraneni = Problems of Standardization in Healthcare 2018;9–10:15–34. (In Russ.)]. doi.org/10.26347/1607-2502201809-10026-034.
6. Зозуля Н.И., Андреева Т.А., Вдовин В.В., Перина Ф.Г. Регистр пациентов с ингибиторной формой гемофилии в Российской Федерации. Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины 2015;1:186–8. [Zozulya N.I., Andreeva T.A., Vdovin V.V., Perina F.G. Register of patients with inhibitor hemophilia in the Russian Federation. Aktual'nyye voprosy transfuziologii i klinicheskoy meditsiny = Topical Issues of Transfusiology and Clinical Medicine 2015;1:186–8. (In Russ.)].
7. Данные исследования MAR Consult: опрос врачей, наблюдающих пациентов с гемофилией А, в регионах России в 2018 г. [Research data from MAR Consult: a survey of doctors observing patients with hemophilia A in the regions of Russia in 2018. (In Russ.)].
8. Отчет о проведении исследования эпидемиологии и качества жизни больных наследственными коагулопатиями в России (Гемофилия. Качество жизни. 2007–2017). Режим доступа: [Электронный ресурс]. URL: <https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fhemophilia.ru%2Findex.php%3Fdo%3Ddownload%26id%3D523%26viewonline%3D1>. [Report on the study of the epidemiology and quality of life of patients with hereditary coagulopathy in Russia (Hemophilia. Quality of life. 2007–2017). Access mode: [Electronic resource]. URL: <https://docs.google.com/viewer?url=https%3A%2F%2Fhemophilia.ru%2Findex.php%3Fdo%3Ddownload%26id%3D523%26viewonline%3D1>. (In Russ.)].
9. Bertamino M., Riccardi F., Banov L., Svahn J., Molinari A.C. Hemophilia Care in the Pediatric Age. J Clin Med 2017;6:54. doi: 10.3390/jcm6050054.
10. Konkle B.A., Ebbesen L.S., Erhardt E., Bianco R.P., Lissitchkov T., Rusen L., Serban M.A. Randomized prospective clinical trial of recombinant factor VIIa for secondary prophylaxis in haemophilia patients with inhibitors. J Thromb Haemost 2007;5(9):1904–13. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02663.x.
11. Antunes S.V., Tangada S., Stasyshyn O., Mamonov V., Phillips J., Guzman-Becerra N., Grigorian A., Ewenstein B., Wong W.Y. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia 2014;20:65–72. doi: 10.1111/hae.12246.
12. Valentino L., Epstein J., Xiong Y., Ito D., Li-McLeod J. The relationship between specific annual bleed rates and health outcomes among children with severe hemophilia A. Am J Hematol 2014;89:E49–E49.
13. Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. 228 с. [Zozulya N.I. Diagnosis and treatment of inhibitor hemophilia. Dissertation of ... Dr. of Sci. (Med.). M., 2010. 228 p. (In Russ.)].
14. Wyckoff T., Reed E.A., Desai N.D., Augoustides J.G. Possible anaphylaxis due to recombinant factor VIIa administration during thoracic aortic surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012;26(2):e15–7. doi: 10.1053/j.jvca.2011.10.009.
15. Leissinger C., Gringeri A., Antmen B., Berntorp E., Biasoli C., Carpenter S., Cortesi P., Jo H., Kavakli K., Lassila R., Morfini M., Négrier C., Rocino A., Schramm W., Serban M., Uscatescu M.V., Windyga J., Zulfikar B., Mantovani L. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011;365:1684–92. doi: 10.1056/NEJMoal104435.
16. Siripassorn K., Chantaphakul H. Anaphylaxis to FEIBA with successful desensitization: case report. J Allergy Clin Immunol 2004;113:S311. doi.org/10.1016/j.jaci.2004.01.615.
17. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru>.
18. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov>.
19. 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. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med 2017;377(9):809–18. doi: 10.1056/NEJMoal703068.
20. Young G., Liesner R., Sidonio R.F. Jr., Oldenburg J., Jimenez-Yuste V., Mahlangu J., Kruse-Jarres R., Wang M., Chang T., Uguen M., Doral M., Schmitt C., Levy G.G., Shima M., Mancuso M.E. Efficacy of emicizumab prophylaxis provides flexible and effective bleed control in children with hemophilia A with inhibitors: Results from the HAVEN 2 Study. Blood 2018;132:632. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-99-118153>.
21. Oldenburg J., Mahlangu J.N., Bujan W., Trask P., Callaghan M.U., Young G., Asikanius E., Peyvandi F., Santagostino E., Kruse-Jarres R., Negrier C., Kessler C., Xu J., Windyga J., Shima M., von Mackensen S. Efficacy of emicizumab prophylaxis and health-related outcomes in persons with haemophilia A (PwHA) with inhibitors: HAVEN 1 Study. EAHAD, 2018. P. 120. doi: 10.1111/hae.13618.
22. Mancuso M.E., Mahlangu J., Sidonio R., Al E. Efficacy of emicizumab prophylaxis in paediatric persons with haemophilia A (PwHA) with inhibitors: Impact on health-related outcomes and caregiver burden in the HAVEN 2 study. Haemophilia 2018;24(Suppl. 1):23–31.

Статья поступила в редакцию: 20.03.2019. Принята в печать: 06.04.2019.
 Article was received by the editorial staff: 20.03.2019. Accepted for publication: 06.04.2019.