

Гемофилия у детей — современные парадигмы лечения и профилактики

К.И. Григорьев, Л.А. Харитоновна, Т.Г. Плахута

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, Москва, Россия

Hemophilia in children — modern paradigms for treatment and prevention

K.I. Grigoriev, L.A. Kharitonova, T.G. Plakhuta

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

17 апреля отмечается Всемирный день гемофилии. Дата приурочена ко дню рождения Фрэнка Шнайбеля — основателя Всемирной федерации гемофилии. И в этот день и в другие дни медицинская общественность призвана привлекать внимание к проблемам людей, страдающих нарушениями свертываемости крови — одной из центральных в гематологии. Гемофилия, хотя и относится к наиболее распространенным генетически детерминированным нарушениям свертывания крови, считается редким (орфанным) заболеванием. Болезнь манифестирует в раннем детском возрасте, имеет клинически два наиболее распространенных варианта заболевания: гемофилия А и гемофилия В. Диагностика требует обязательного генетического подтверждения либо лабораторного подтверждения снижения концентрации фактора VIII для гемофилии А и фактора IX для гемофилии В. Внедрение в последние годы в практику отечественных рекомбинантных факторов свертывания позволило в значительной степени оптимизировать заместительную терапию у больных гемофилией детей, а в условиях нарастающих западных санкций обеспечить детей России необходимыми средствами ургентной помощи и профилактики, не уступающими лучшим зарубежным аналогам. Новые принципы терапии, радикально меняющие тактику ведения, включают нефакторные препараты и варианты генной терапии как для гемофилии А, так и для гемофилии В.

Ключевые слова: дети, гемофилия, ингибитор, заместительная терапия, нефакторные препараты.

Для цитирования: Григорьев К.И., Харитоновна Л.А., Плахута Т.Г. Гемофилия у детей — современные парадигмы лечения и профилактики. Рос вестн перинатол и педиатр 2023; 68:(3): 107–116. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-107-116

April 17 marks World Hemophilia Day. The date is dedicated to the birthday of Frank Schnabel, the founder of the World Federation of Hemophilia. And on this day and on other days, the medical community is called upon to draw attention to the problems of people suffering from blood clotting disorders — one of the central ones in hematology. Hemophilia, although one of the most common genetically determined blood coagulation disorders, is considered a RARE (orphan) disease. The disease manifests itself in early childhood, clinically has two of the most common variants of the disease: hemophilia A and hemophilia B. Diagnosis requires mandatory laboratory confirmation of the genetic absence or decrease in the concentration of FVIII for hemophilia A and FIX for hemophilia B. In recent years, the introduction of domestic recombinant coagulation factors into practice has made it possible to significantly optimize replacement therapy in children with hemophilia, and in the context of increasing Western sanctions, to ensure children of Russia with the necessary means of urgent care and prevention, which are not inferior to the best foreign analogues. New therapy principles that are actually changing the principles of treatment include non-factor drugs and gene therapy options for both hemophilia A and hemophilia B.

Key words: children, hemophilia, inhibitor, replacement therapy, non-factor drugs.

For citation: Grigoriev K.I., Kharitonova L.A., Plakhuta T.G. Hemophilia in children — modern paradigms for treatment and prevention. Ros Vestn Perinatol i Piatr 2023; 68:(3): 107–116 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-3-107-116

Открытие в 1939 г. антигемофильного глобулина, названного впоследствии фактором свертывания VIII (FVIII), привело к осознанию необходимости заместительной терапии при гемофилии. За этим открытием последовала эволюция методов

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0002-4546-1092
e-mail: k-i-grigoriev@yandex.ru

Харитоновна Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии с инфекционными заболеваниями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, ORCID: 0000-0003-2298-7427

Плахута Тамара Григорьевна — к.м.н., доц. кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, 117997 г. Москва, ул. Островитянова, д.1

терапии дефицита FVIII: от введения цельной крови или плазмы до использования современных рекомбинантных препаратов FVIII пролонгированного действия. Наличие новых препаратов для лечения гемофилии А и ее ингибиторной формы требуют четкой клинической оценки состояния пациента, применения индивидуализированного подхода к выбору терапии и ее коррекции, мониторингования эффективности и безопасности терапии. Тем не менее потребности пациентов растут, более 90% взрослых пациентов по-прежнему хотели бы улучшить качество жизни. Улучшение качества жизни достигается уменьшением частоты введения препаратов на фоне более качественной лабораторной оценки состояния гемостаза.

Все это обуславливает активное участие добровольцев в испытаниях принципиально новых препаратов. Появление методов нефакторной терапии и развитие генной инженерии ставят перед медиками закономерный вопрос: каковы перспективы класси-

ческого лечения гемофилии с применением концентратов факторов? Особенно это касается пациентов с ингибиторной формой гемофилии А, для которых улучшение результатов лечения возможно только при полной эрадикации ингибиторов [1].

Эпидемиология

Распространенность гемофилии составляет 6–15 на 100 тыс. детского населения. Более 80% всех случаев гемофилии — это вид заболевания типа А, который признается «классической гемофилией». На гемофилию типа В приходится почти 20% всех случаев заболевания. Ранее выделяли также гемофилию типа С (болезнь Розенталя), обусловленную дефицитом XI фактора свертывания. Так как этот вариант существенно отличается от типов А и В по клиническим проявлениям и патофизиологии, он выделен в отдельную нозологию и в настоящее время не считается вариантом гемофилии.

Генетика

Гены, кодирующие факторы свертывания VIII и IX, локализируются в дистальной части q-плеча X-хромосомы. Гены расположены очень близко. Для FVIII это область, условно называемая Xq28, а для FIX — это участок Xq27.1–27.2. Сочетанная гемофилия или первичное снижение активности FVIII и FIX встречается исключительно редко. Ген *FVIII* был открыт в 1984 г., что позволило создать концентрат на основе молекулярных технологий. Концентрат рекомбинантного FVIII стал доступен с 1992 г., концентрат FIX — с 1998 г. Показано, что при мутациях в легкой цепи риск развития ингибиторной формы в 2 раза выше, чем при мутациях в тяжелой цепи FVIII [2].

Гемофилией болеют мальчики, хотя есть данные и о гемофилии у девочек, родившихся в семьях, где мама — носитель гена гемофилии, а папа болен гемофилией. Гемофилия А и В наследуется по рецессивному типу. Носителями патологического гена/кондукторами служат дочери больного гемофилией, вероятность рождения у них больного ребенка (сына) составляет 25%. Т.С. Бескоровайная и соавт. [3] в 2018 г. представили результаты молекулярно-генетического обследования девочки с клиническими признаками гемофилии А средней тяжести — это первое в России описание молекулярных причин гемофилии у пациентки женского пола. Спорадически встречаются врожденные формы заболевания, при которых у больных детей отягощенная наследственность отсутствует.

Приобретенная гемофилия — редкое аутоиммунное заболевание, характеризующееся появлением ингибитора фактора свертывания VIII, выявляется с частотой от 1 до 1,5 случая на 1 млн населения в год среди больных, включенных в регистр EACH2 (European Acquired Haemophilia Registry): опухолевые забо-

левания (солидные опухоли, болезни системы крови), моноклональная гаммапатия неясного генеза, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, синдром Шегрена, антифосфолипидный синдром и др.). Ингибиторная гемофилия может быть ассоциирована с беременностью, приемом лекарственных препаратов, с инфекциями, кожными заболеваниями [4].

Патофизиология гемофилии

Факторы свертывания VIII и IX формируют комплекс с фосфолипидами и кальцием, активирующим фактор X (FX). *In vitro* FX активируется комплексом FVIII и FIX или тканевым фактором и фактором VII (FVII). *In vivo* комплекс тканевого фактора и FVII активируют FIX, запуская процесс свертывания [5]. Снижение в крови концентрации FVIII и FIX нарушает I фазу свертывания крови. Кровотечения у больных гемофилией носят отсроченный характер и развиваются обычно через 1–4 ч после травмы. Это обусловлено сохранностью функций адгезии и агрегации тромбоцитов, обеспечивающих временный гемостаз за счет образования тромбоцитарной пробки.

Молекулярная структура факторов свертывания VIII и IX расшифрована. Так, FVIII состоит из легкой цепи, включающей домены A3-C1-C2, и тяжелой цепи, включающей домены A1-A2-B. Мутации в генах, кодирующих FVIII и FIX, приводят либо к дефициту этих факторов, либо к нарушению их функций, формируется соответственно либо гемофилия А, либо гемофилия В.

При тяжелой форме гемофилии у 5–10% больных в результате заместительной терапии развивается так называемая ингибиторная форма. Ингибиторы — это высокоспецифичные антитела, относящиеся к IgG4.

Клиническая картина

Основными признаками гемофилии А и В, которые мало чем отличаются, служат кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или вследствие травм. У новорожденных детей проявлениями гемофилии служат длительное кровотечение из пупочной ранки, подкожные гематомы, кефалогематомы. У детей первого года жизни кровотечения могут быть связаны с прорезыванием зубов, операциями. Острые края молочных зубов могут стать причиной прикусывания языка, губ, щек и кровотечений из слизистых оболочек полости рта. Однако в грудном возрасте гемофилия манифестирует редко в связи с тем, что в материнском молоке содержится достаточное количество тромбокиназы — активного фермента, способного улучшать структуру кровяного сгустка.

Риск посттравматических кровотечений возрастает во второй половине первого или начале второго года жизни, когда ребенок с врожденным дефицитом свертывающих факторов крови начинает вставать

и ходить. Родителей начинают волновать множественные «синяки» после травм/без видимых травм, длительные кровотечения после взятия крови на анализ, из уздечки языка при плаче, при экстракции зубов, гематомы на месте внутримышечных и внутривенных инъекций.

Для детей старше года характерны массивные кровоизлияния в кожу (экхимозы); подкожную клетчатку (гематомы) и суставы (гемартрозы), преимущественно крупные — коленные, локтевые, голеностопные, плечевые; носовые кровотечения. Кровотечения возникают при нарушении целостности кожных покровов и слизистых оболочек. При гемартрозе на фоне резких болей отмечается нарушение подвижности в суставе. Пострадавший сустав увеличен в объеме, кожа над ним становится теплой на ощупь. Однократное кровоизлияние в сустав располагает к повторным кровоизлияниям в этот же сустав из-за воспалительного процесса. Создаются условия развития гемофилической артропатии (хронический синовит), характеризующейся, помимо болевого синдрома, потерей диапазона движений и мышечной атрофией, значительным снижением качества жизни. Обширные гематомы, в том числе внутрибрюшные, могут приводить к компрессии окружающих тканей, нарушая функции внутренних органов и костей (костная псевдоопухоль).

Все дети с гемофилией входят в группу риска развития парентеральных инфекций: вирусные гепатиты В, С и D, ВИЧ-инфекция и др.

Диагностика

В диагностике гемофилии имеют значение данные анамнеза, в том числе наследственного, тщательно собранные признаки геморрагического синдрома, но центральное место принадлежит определению в крови концентрации факторов VIII и IX. Диагностические критерии гемофилии следующие.

- Гематомный тип кровоточивости отсроченного характера.
- Отягощенная наследственность (исключение — формы, обусловленные спорадическими мутациями).
- Андротропизм — болеют только мальчики.
- Удлинение времени свертывания крови по Ли-Уайту и Сухареву при нормальной продолжительности кровотечения по Айви.
- Увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) >55–60 с.
- Снижение активности FVIII и FIX <50% нормы.
- Положительные результаты ДНК-диагностики/наличие мутаций генов, кодирующих факторы свертывания VIII и IX.

Для диагностики ингибиторной формы гемофилии определяют активность специфического ингибитора сниженного фактора, обычно по методу Бетезда в модификации Ниймеген. Осложнение классифицируют в зависимости от наличия и активности

ингибитора: неосложненная гемофилия (ингибитор менее 0,6 единиц Бетезда), ингибиторная гемофилия — низко реагирующий ингибитор (до 5 единиц Бетезда) и высоко реагирующий ингибитор (выше 5 единиц Бетезда). По показаниям проводят следующие исследования: ультразвуковое исследование пострадавшего сустава, органов брюшной полости, мочевыводящих путей, забрюшинного пространства; магнитно-резонансная томография сустава, мягких тканей, головного мозга; рентгенография сустава; компьютерная томография органов грудной клетки, головного мозга и др.

Дифференциальная диагностика проводится с другими формами геморрагических диатезов: болезнью фон Виллебранда, тромбастенией Глянцманна, тромбоцитопенической пурпурой. При недостаточной активности фактора фон Виллебранда наблюдаются самые длительные кровотечения, у больных страдают все три звена гемостаза. В этом случае нарушается адгезия тромбоцитов на коллагене IV и снижается содержание в плазме FVIII, так как фактор фон Виллебранда препятствует его протеолизу.

Аntenатальная диагностика. С помощью методов непрямого и прямого анализов генов в настоящее время в большинстве случаев возможно провести антенатальную диагностику в I триместре беременности. Для анализа ДНК материал забирают с помощью биопсии хориона на 10–12-й неделе беременности или путем амниоцентеза после 15-й недели беременности. Ценность метода — ранний диагноз.

Доимплантационная диагностика. При экстракорпоральном оплодотворении возможно безопасное для дальнейшего развития плода изъятие одной клетки из каждого восьмиклеточного эмбриона для диагностики пола плода и наличия патологических генов, в том числе генов гемофилии. В матку затем помещают неповрежденный эмбрион.

Лечение

Основу лечения неосложненных ингибитором форм гемофилии составляет заместительная терапия концентратами отсутствующего фактора для достижения адекватного гемостаза. Разработка и внедрение концентратов позволили добиться существенного прогресса в улучшении качества жизни больных гемофилией, замедлить прогресс артропатий и снизить количество фатальных кровотечений [6].

Выбор концентратов для купирования кровотечений при гемофилии достаточно большой: плазменные, рекомбинантные, концентраты фактора VIII, включая с длительным периодом полувыведения. Их вводят внутривенно. Существенно повышает эффективность заместительной/гемостатической терапии использование систем постоянного венозного доступа типа «порт» для обеспечения адекватного сосудистого доступа, в том числе у детей младшего возраста с тяжелым течением гемофилии. После имплантации

системы постоянного венозного доступа и перевода на оптимальный режим терапии отмечено статистически значимое снижение количества кровотечений, потребовавших дополнительного лечения, за год ($p < 0,001$) [7].

На практике используют очищенные, вирусинактивированные препараты, изготовленные из донорской плазмы человека (концентрат FVIII, концентрат FIX, концентрат FVIII + фактор фон Виллебранда, антиингибиторный коагулянтный комплекс) или рекомбинантные концентраты факторов свертывания (Октоког альфа, Мороктоког альфа, Нонаког альфа, Эптаког альфа [активированный], Симоктоког альфа, Туроктоког альфа). Серьезных оснований для предпочтения одного или другого препарата нет, в частности содержащих или не содержащих фактор фон Виллебранда или рекомбинантные факторы свертывания. Предпочтение отдают препарату, который лучше переносится пациентом, имеет лучшие фармакокинетические показатели, удобен в использовании, исходя из конкретных условий. Любая смена препаратов FVIII и FIX от разных торговых фирм увеличивает риск появления ингибитора, в связи с чем предпочтительны условия для постоянного длительного (в течение многих лет) применения конкретного препарата по индивидуальному принципу.

В последние годы разработаны, апробированы и внедрены в практику отечественные рекомбинантные факторы свертывания — мороктоког альфа (BDDrFVIII), нонаког альфа (rFIX) и эптаког альфа (активированный) (rFVIIa), что позволило в значительной степени оптимизировать заместительную терапию у больных гемофилией детей, ликвидировать перманентно существовавший дефицит жизненно необходимых лекарств. В условиях нарастающих западных санкций дети в РФ, больные гемофилией, получили необходимые средства ургентной помощи, а также профилактики, не уступающие лучшим зарубежным аналогам.

Синтез фармсубстанций для лечения гемофилии А и В, а также ингибиторной гемофилии соответствует самым высоким требованиям, а разработка препаратов для лечения гемофилии включала последовательно доклиническую и клиническую оценку разрабатываемых молекул. Клинические исследования препаратов факторов свертывания VIII и IX включали поэтапный подход, при котором сначала проводятся наблюдения у взрослых, а затем с учетом полученных результатов — у подростков и детей более младшего возраста. Решались и сложные вопросы медицинской этики [8].

Мороктоког альфа, или рекомбинантный фактор свертывания VIII без В домена, — отечественный препарат, который применяют в терапии гемофилии А. Препарат первым официально прошел все необходимые испытания, была установлена быстрая

нормализация активности FVIII и АЧТВ, причем активность FVIII сохранялась более 6 ч, а снижение активности FVIII менее 5% отмечалось лишь спустя 48 ч. При проведении контролируемого рандомизированного, многоцентрового клинического исследования III фазы установлена эффективность дозы российского мороктокога альфа в пределах 25–35 МЕ/кг при лечении развившихся кровотечений по «требованию» при полном отсутствии нежелательных реакций [9].

Вначале состоялись многоцентровые исследования по оценке эффективности и безопасности мороктокога альфа у детей в возрасте от 12 до 18 лет с тяжелой формой гемофилии А в рамках IV фазы клинических испытаний, давшие положительный результат. Дополнительно были проведены клинические исследования мороктокога альфа применительно к детям сначала возраста 6–12 лет и затем 2–6 лет, продемонстрировавшие высокую эффективность и безопасность препаратов для детской популяции. Оценивали нежелательные явления и частоту образования ингибитора FVIII. Спонтанные кровотечения в течение 48–72 ч после введения препарата отсутствовали на фоне профилактического лечения у 81% пациентов, у остальных отмечались редко, не более 1–3 раз. Медиана разовой дозы препарата мороктокога альфа при профилактическом лечении составила 2000 МЕ, или 31,7 МЕ/кг, а при лечении по требованию — 2000 МЕ, или 34,1 МЕ/кг на эпизод введения. Показано, что для купирования возникших кровотечений достаточно одного введения препарата. Отсутствие положительной динамики при лечении острых гемартрозов мороктокогом альфа не наблюдалось. В ходе исследования у 50% детей были зарегистрированы нежелательные явления, не связанные с исследуемым препаратом [10].

Для лечения гемофилии В были разработаны технология и производство российского препарата нонакога альфа В (rFIX). Введение нонакога альфа в дозах 50 и 75 МЕ/кг приводит к нормализации активности FIX и АЧТВ уже через 15 мин после введения; нормальная активность FIX сохраняется в течение 6 ч, снижение активности FIX менее 5% отмечается не ранее чем через 72 ч. Период полувыведения составил $24,1 \pm 7,67$ ч, повышение активности FIX — $1,05 \pm 0,21$ МЕ/дл. Последующие (II–III фазы) многоцентровых клинических исследований позволили доказать эффективность и безопасность препарата нонакога альфа В, его применение не сопровождалось развитием нежелательных явлений.

После обязательной регистрации препарата успешно завершилась IV фаза клинического исследования препарата нонакога альфа среди 15 пациентов в возрасте 12 лет и старше с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии В и активностью фактора свертывания крови IX $\leq 2\%$. Были подтверждены безусловные эффективность и безопасность. После этого

последовала оценка применения нонакога альфа у детей с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии В более младшего возраста. Таким образом, была получена возможность применения отечественного препарата как для профилактического лечения, так и для купирования возникших острых кровотечениях у пациентов начиная с 2 лет. Для купирования эпизода кровотечений требуется в среднем $2,2 \pm 2,1$ введения [11]. Нежелательных явлений, связанных с нонакогом альфа, не зарегистрировано.

Дополнительное достижение отечественной фарминдустрии — создание эптакога альфа для лечения пациентов с гемофилией (наследственной или приобретенной) с высоким титром ингибитора фактора свертывания крови VIII или IX. Препарат не уступает по качеству и эффективности зарубежным аналогам. Эптаког альфа (активированный) напрямую без участия тканевого фактора переводит фактор свертывания крови X в активную форму X_a на поверхности активированных тромбоцитов в зоне повреждения, что приводит к образованию существенного количества тромбина из протромбина. Терапевтический эффект рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa заключается в усиленном местном образовании фактора свертывания крови X_a с последующим ускорением синтеза в каскаде ферментативных реакций свертывающей системы крови в системе тромбина и фибрина. В настоящее время завершены все необходимые исследования в рамках многоцентровых наблюдательных исследований и препарат используется у больных с ингибиторной формой гемофилии А. Можно считать, что лечение препаратом вошло в ритм повседневной клинической практики. Подчеркнем низкую иммуногенность и высокую клиническую эффективность препарата.

Из других отечественных гемостатических препаратов для лечения гемофилии, позволяющих оказывать квалифицированную помощь детям с этим видом коагулопатий, выделим, в частности, эфмороктоког альфа. Эфмороктоког альфа — генно-инженерная молекула, состоящая из фактора VIII, связанного с доменом Fc иммуноглобулина IgG1 человека. Введенный внутривенно, он связывается с эндогенным фактором Виллебранда и выступает в качестве кофактора, активирующего фактор свертывания IX. Этот процесс приводит к активации фактора X, превращению фибриногена в фибрин под действием тромбина и формированию кровяного сгустка. Благодаря связыванию иммуноглобулинового компонента эфмороктокога альфа с рецептором Fc снижается скорость деградации фактора VIII и увеличивается его период полувыведения. Это позволяет обеспечить коррекцию геморрагического синдрома, предупреждая и контролируя кровотечения. Эфмороктоког альфа позволяет сократить количество внутривенных введений для поддержания стабильной активности фактора VIII выше 1%.

Клинические данные убедительно свидетельствуют в пользу такого утверждения и безопасности применения препаратов этого класса у детей [12].

Существует большое количество препаратов факторов VIII и IX с длительным периодом полувыведения от 16–20 до 100–120 ч соответственно. Для придания пролонгированных свойств антигемофильным средствам применяют два основных метода: 1) слияние фактора свертывания крови с белками, такими как Fc-часть IgG1 или альбумина; 2) конъюгация с химическими веществами, такими как полиэтиленгликоль (PEG). Механизм, посредством которого слияние альбумина и Fc продлевает период полувыведения факторов свертывания в плазме, осуществляется через неонатальный рецептор Fc (белок, расположенный на поверхности клеток иммунной системы нескольких видов — естественных киллеров, макрофагов, нейтрофилов и тучных клеток), который рециркулирует их в плазме и тем самым продлевает их эффективную циркуляцию [13]. Пролонгированные препараты факторов крови позволяют больным гемофилией А проводить профилактику концентратами 2 раза в неделю, а пациентам с гемофилией В — один раз в неделю или даже раз в 2 недели, что улучшает приверженность терапии, сопровождается значительным сокращением частоты развития геморрагических осложнений и психологических эксцессов.

Индукция иммунной толерантности

В настоящее время единственным эффективным и безопасным методом эрадикации ингибитора при ингибиторной гемофилии А остается терапия индукции иммунной толерантности, включающая повторное введение концентратов FVIII. Напомним схему лечения ингибиторной формы гемофилии в недавнем прошлом. Применялись препараты шунтирующего действия, курсы плазмафереза, внутривенный иммуноглобулин, что, несомненно, позволяло сокращать эпизоды кровоточивости [14]. Нефакторные методы лечения обеспечивают гемостаз за счет шунтирующих путей, т.е. минуя факторы VIII/IX. Ведущими при этом долгое время считались антиингибиторный коагуляционный комплекс, или рекомбинантный активированный FVII — эптаког альфа. Очень важно соблюдать допустимые дозы, поскольку превышение доз может вызвать тромбозы.

Существуют протоколы, направленные на индукцию иммунной толерантности. Основная цель — удержание уровня FVIII выше 40%. Несмотря на отсутствие прямых сравнительных исследований, особого интереса заслуживает проведение терапии индукции иммунной толерантности с использованием концентратов FVIII с высоким содержанием фактора Виллебранда, позволяющим достигнуть успеха не только при первой, но и при последующих попытках индукции иммунной

толерантности. Разработано несколько принципиальных подходов к индукции иммунной толерантности, которые сопоставимы по своей эффективности (см. таблицу).

В настоящее время возможности лечения ингибиторной формы гемофилии возросли благодаря использованию эмицизумаба. Являясь гуманизированным асимметричным биспецифическим рекомбинантным IgG4-моноклональным антителом, имитирующим функцию активированного FVIII при гемофилии А, эмицизумаб соединяет активированные факторы IX и X, стимулируя FIXa-опосредованную активацию FX. К преимуществам эмицизумаба относятся подкожный путь введения и его способность осуществлять гемостатический эффект независимо от наличия ингибиторов к FVIII, что позволяет назначать препарат лицам с ингибиторной и неингибиторной формами гемофилии А. Подчеркнем, что, хотя клинические исследования показали впечатляющие результаты эффективности препарата, они не завершены [16]. Эмицизумаб применяется у детей любого возраста. Препарат предназначен только для подкожного введения в наружную поверхность бедра и область живота диаметром более 5 см вокруг пупка, при этом необходимо каждый раз менять место введения.

В настоящее время продолжается исследование по оценке эффективности следующих препаратов:

- концизумаб — высокоаффинное гуманизованное моноклональное антитело к ингибитору пути тканевого фактора [17];

- фитузиран — интерферирующий агент РНК (ALN-B 3), который воздействует на матричную РНК в гепатоцитах, выключая печеночную экспрессию матричной РНК антитромбина путем ее связывания и деградации, таким образом снижая синтез антитромбина приблизительно до 30% и позволяя добиться генерации тромбина, сопоставимой с нормальным гемостазом [18].

Профилактика кровотечений — современный стандарт лечения гемофилии

Уже более 50 лет на практике используется профилактический принцип заместительной терапии, но до момента появления высокоочищенных препаратов факторов свертывания крови и снятия лимитов по количеству препарата, выделяемого на стационар, профилактическое использование гемостатических средств носило ограниченный характер. Первичная профилактика подразумевает регулярное введение заместительных препаратов, начинается в отсутствие признаков повреждения суставов, до трехлетнего возраста и хотя бы до второго эпизода гемартроза. Вторичная профилактика — регулярное проведение заместительной терапии, начиная с 2 гемартрозов и более, но до появления признаков повреждения суставов. Третичная профилактика — регулярное проведение заместительной терапии при подтверждении гемофилической артропатии, может быть начата в любом возрасте [19]. Периодическая профилактика — введение концентратов факторов с целью предотвращения кровотечений не более 45 нед в год.

Профилактика кровотечений у больного гемофилией подразумевает соблюдение «спокойного» образа жизни и определенных правил поведения. Так, запрещены внутримышечные и подкожные инъекции (все препараты назначают перорально или внутривенно). Боль любой локализации, а тем более кровотечение, служит показанием к немедленному введению антигемофильных препаратов. Оперативные вмешательства, в том числе стоматологические, возможны только на фоне заместительной терапии. Необходим постоянный контроль гематолога. При простудных заболеваниях нельзя назначать ацетилсалициловую кислоту и нестероидные противовоспалительные препараты; допустим прием парацетамола или трамадола. Не применяют барбитураты, антагонисты вита-

Таблица. Основные протоколы индукции иммунной толерантности при гемофилии А [15]

Table. Basic protocols for the induction of immune tolerance in hemophilia A

Протокол	Характеристика
Низкодозовый (Ван Кревельда)	25–50 МЕ/кг каждый 2-й день в течение 1–12 мес (в основном у низкореагирующих пациентов)
Промежуточный (среднедозовый)	100 МЕ/кг ежедневно, иногда в сочетании со стероидными гормонами. Продолжительность 1–12 мес
Высокодозовый	200 МЕ/кг ежедневно, длительность от нескольких месяцев до 3 лет
Высокодозовый (Боннский протокол)	200–300 МЕ/кг ежедневно в 2 введения с сопроводительным введением ПШД. Длительность от нескольких месяцев до 3 лет
Протокол Мальме (высокодозовый + иммуносупрессия + высокодозовый ВВИГ)	Внутривенный иммуноглобулин, циклофосфамид, гемосорбция (при титре ингибитора >10 БЕ), FVIII до 40–100% в плазме на протяжении 2–3 нед
Протоколы с применением иммунодепрессантов	Ритуксимаб, микофенолата мофетил, дексаметазон, ВВИГ

Примечание. ПШД — препараты шунтирующего действия; ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин.

мина К. Мать или родственников ребенка с гемофилией (в подростковом возрасте самого больного) обучают технике внутривенных инъекций и правилам профилактики травматизма.

Проблема затрудненного венозного доступа. Известные варианты сосудистого доступа: собственноручные инъекции в периферические вены, артериовенозная фистула, периферически имплантируемый центральный венозный катетер, туннелируемый катетер, полностью имплантируемая порт-система. Все они имеют ряд ограничений и нередко приводят к серьезным осложнениям. Возможным решением проблемы затрудненного венозного доступа должно стать внедрение в клиническую практику современных препаратов для профилактики кровотечений при гемофилии с подкожным способом введения [20]. Наиболее частые из них — инфекционные и механические осложнения кровотечений, возникшие у детей при установке центрального венозного катетера, а также тромботические осложнения в когорте детей с тяжелой гемофилией, которым был установлен центральный венозный катетер.

Домашнее лечение гемофилии подразумевает введение препаратов заместительной терапии на дому самим больным или его родственниками, предварительно обученными технике внутривенного введения лекарственных средств. Основная идея домашнего лечения заключается в предотвращении как геморрагических эпизодов, так и их последствий, так как обычно после травмы до возникновения кровотечения имеется временная лаг, которым лучше воспользоваться. Для этого больные гемофилией обеспечиваются соответствующими препаратами. Домашнее лечение может быть как по требованию, так и профилактическим.

Противопоказания к проведению домашнего лечения:

- кровоизлияния в центральную нервную систему;
- гемартрозы с выраженным болевым синдромом;
- тяжелые травмы;
- желудочно-кишечные кровотечения;
- почечные кровотечения;
- массивные гематомы мягких тканей;
- забрюшинные гематомы;
- кровоизлияния в органы грудной клетки;
- кровотечения в брюшную полость;
- гематомы органов брюшной полости;
- кровоизлияния в другие жизненно важные органы [1].

Средства генной терапии

Потенциал генной терапии для пациентов с гемофилией считается вполне реальным. Речь об использовании системно вводимых векторов рекомбинантных аденоассоциированных вирусов (rAAV) для добавления FVIII или FIX. Существует осторожный оптимизм в связи с тем что первые векторы

аденоассоциированных вирусов получают одобрение регулирующих органов в ближайшие 1–2 года [21]. После 20 лет испытаний были продемонстрированы определенный успех и подтверждение правильности выбора концепции генной терапии гемофилии А и В. Цель состоит в том, чтобы наделить клетки печени способностью продуцировать фактор свертывания крови VIII или IX, генетически обусловленный дефект синтеза которых характеризует гемофилию А и В соответственно, и индуцировать достаточную эндогенную выработку этих факторов свертывания в долгосрочной перспективе, тем самым гарантируя отсутствие кровотечений, особенно в суставах.

В технологии используются AAV-векторы с гепатотропным действием. После однократного внутривенного введения и интернализации гепатоцитами эти гены, которые не интегрируются в геном, транскрибируются в молекулы FVIII и FIX и высвобождаются в кровоток.

Остаются нерешенными две проблемы. Во-первых, у многих кандидатов на генную терапию существуют нейтрализующие антитела, направленные против капсида вирусных векторов, возникающих в результате предшествующего контакта с этими весьма распространенными в природе вирусами. Во-вторых, возникновение иммунной реакции, направленной против трансфицированных гепатоцитов (т.е. с измененным путем введения в клетку чужеродной нуклеиновой кислоты фенотипом), что может привести к гибели последних.

Испытания на добровольцах показывают, что после генной терапии люди с гемофилией могут достичь нормальных уровней FVIII или FIX, у них больше не развиваются геморрагические осложнения и им не требуется заместительная терапия. Однако за этими захватывающими результатами стоят другие реалии генной терапии. Продукция FVIII или FIX у людей, получавших лечение, сильно варьирует и непредсказуема, эффект может отсутствовать, а иногда выходить за пределы нормы. Большинству пациентов требуется иммуносупрессивная терапия, которая является худшей частью опыта, связанного с генной терапией. Производство фактора, по-видимому, со временем снижается, по крайней мере, для FVIII, поэтому трудно прогнозировать, как долго продлится эффект лечения [22].

Одно из достижений генной терапии в области лечения гемофилии А — препарат Valoctocogene hexaarginine. Применение данного препарата позволяет достичь стойкой ремиссии заболевания на протяжении 5 лет, сопровождающейся минимальными проявлениями геморрагического синдрома и выраженным снижением потребности в заместительной терапии.

Хирургическое лечение больных гемофилией

Детям с гемофилией при плановых оперативных вмешательствах (экстракция зубов и пр.) заме-

стительную терапию проводят за 12 ч до операции и в течение 6 ч после нее. Требуется лабораторный контроль за эффективностью гемостаза. Повышенный риск развития ингибитора сохраняется в течение 10 нед после операции. Несмотря на профилактическое введение концентратов факторов свертывания, в клинической практике необходимо динамическое развернутое исследование системы гемостаза (D-димер, РФМК, фибриноген) и генетических полиморфизмов системы гемостаза (*MTHFR A1298C*, *FXIII A226G*, *ITGA2 T807C*) у пациентов с гематомным типом кровоточивости при гемофилии, особенно при подготовке к хирургическим вмешательствам, для идентификации тромботических маркеров [23]. Любое подозрение на черепно-мозговую травму требует исключения кровоизлияния в центральную нервную систему. Ребенка госпитализируют, проводятся интенсивная заместительная терапия и срочная диагностика (компьютерная и магнитно-резонансная томографии).

Плановая хирургическая помощь больным гемофилией (все виды операций на суставах, эндопротезирование и др.) оказывается в федеральных центрах. Наличие эффективных и безопасных концентратов факторов свертывания крови минимизировали риск гипокоагуляционных кровотечений при проведении оперативных вмешательств у больных с врожденными коагулопатиями. Так, эндопротезирование крупных суставов стали в настоящее время повседневыми операциями у пациентов, страдающих гемофилией и хронической гемофилической артропатией [24].

Местная терапия при кровотечениях включает наложение тампонов с гемостатической губкой, тромбином. При выраженном гемартрозе (окружность сустава увеличена более чем на 3 см по сравнению с таковой неизменного сустава, нервно-мышечные нарушения, болевой синдром более суток) показана пункция с аспирацией содержимого и внутрисуставным введением триамцинолона или бетаметазона в дозе 10–20 мг. После пункции сустав иммобилизуют на 3–4 ч. При тяжелых формах гемофильной артропатии и утрате подвижности в суставе (анкилоз) показано оперативное лечение — синовэктомия, редрессация сустава. С целью восстановления функции сустава и лечения хронического синовита показано применение лечебной физкультуры и физиотерапии с использованием отечественных наработок [25].

Специализированная помощь больным гемофилией

Помощь больным наследственными коагулопатиями, в том числе гемофилией, оказывается в федеральных гематологических центрах, созданных при НИИ гематологического профиля, региональных центрах и филиалах, в областных и краевых больницах для детей и взрослых. Реализовать реаль-

ную систему наблюдения удается не везде, особенно на территориях с низкой плотностью населения или в удаленных регионах. В этих случаях функции динамического наблюдения за больными гемофилией возлагаются на гематологов регионов и качество помощи больным во многом зависит от их квалификации и знаний.

Дважды в год состояние больных оценивают различные специалисты центра гемофилии. Состояние суставов и мышц проверяет ортопед, по показаниям назначают рентгенологические снимки. Контролируют лабораторные показатели: гемограмму, активность ферментов печени, наличие антител к гепатитам В, С, ВИЧ, количество лимфоцитов CD4± и CD8±. Проводят тесты на наличие антител к FVIII/IX. Больной получает его обычную инфузию концентрата FVIII/IX, после чего определяют активность FVIII/IX до и после инфузии. Так подбирают правильную дозу препарата и интервалы между инфузиями.

В последние годы ведется учет больных гемофилией в рамках Всероссийского реестра детей с наследственными коагулопатиями. Очевидно, что в России нет полной информации о всех больных гемофилией, но появление регистров — значительный шаг в решении проблемы оказания медицинской помощи пациентам с гемофилией в России, прежде всего с ингибиторной формой.

Прогноз

Больные гемофилией подлежат оформлению на инвалидность при снижении FVIII/IX менее 25%. Пациенты с нарушениями опорно-двигательного аппарата должны проходить курсы лечебной физкультуры по специальным программам, разработанным совместно с гематологами.

В реабилитации больных выделяют три направления:

- 1) профилактика осложнений путем раннего введения антигемофильных факторов;
- 2) разработка бескровных методов лечения и профилактика хронических артропатий и псевдоопухолей;
- 3) реконструктивно-восстановительная хирургия органов опоры и движения (артропластика, артротомическая синовэктомия) [26].

Активный образ жизни и некоторые ограничения. Подразумевается щадящий режим, предупреждение травмирования, пенопластовая защита суставов, восстановительные центры для детей, больных гемофилией. Окружающие должны знать о болезни ребенка. У каждого больного гемофилией должна быть «книжка гемофилика», где указаны группа крови, страховой полис и характер необходимой экстренной помощи. Спортивные соревнования, занятия на снарядах, горные виды спорта, футбол, хоккей противопоказаны. Осторожно надо относиться к катанию

на велосипеде, лыжам, играм с мячом. Можно заниматься любительским плаванием, стрельбой из лука, настольным теннисом, парусным спортом, гольфом, бадминтоном. Важны профессиональная ориентация, а также применение заместительной терапии в первые 2 ч после травмы («домашнее лечение»).

Заключение

«Золотым стандартом» терапии гемофилии по-прежнему остается применение концентратов факторов, тем не менее в последние годы отмечается бурное развитие новых опций лечения. В России проведены многочисленные клинические исследования отечественных рекомбинантных препаратов факторов свертывания крови (мороктокога альфа, нонакога альфа, эптакога альфа), продемонстрировавшие их безусловную эффективность и безопасность, что во многом решило организационные вопросы обеспечения жизненно важными препаратами больных с наследственными коагулопатиями. Появилась возможность широкого использования профилак-

тических схем лечения. Достаточная обеспеченность препаратами факторов свертывания крови влияет на повышение качества жизни пациентов с гемофилией.

Применение эмицизумаба позволило изменить качество лечения больных с ингибиторной формой гемофилии А, потенциально расширило границы возможностей применения индукции иммунной толерантности, единственного проверенного временем метода эрадикации ингибиторов, оставляя опцию возобновления патогенетически обоснованной заместительной терапии, в том числе препаратами с более длительным периодом полувыведения.

Развитие перспективных методов лечения, прежде всего методов генной терапии, позволяет надеяться на снятие ограничений, связанных с лечением. Последнее состоит из регулярных обременительных внутривенных инъекций концентратов FVIII или FIX или подкожного введения препаратов, которые имитируют действие FVIII или изменяют баланс свертывания крови.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Румянцев А.Г., Румянцев С.А., Чернов В.М. Гемофилия в практике врачей различных специальностей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012: 140 с. [Rumyantsev A.G., Rumyantsev S.A., Chernov V.M. Hemophilia in the practice of doctors of various specialties. M.: GEOTAR-Media, 2012: 140 p. (in Russ.)]
2. Kizilocak H., Young G. Diagnosis and Treatment of Hemophilia. Clin Advanc Hematol Oncol 2019; 17(6). <https://www.hematologyandoncology.net/archives/june-2019/diagnosis-and-treatment-of-hemophilia/> / Ссылка активна на 20.04.2023
3. Бескоровайна Т.С., Аbruкова А.В., Миронович О.Л., Близнет Е.А., Миловидова Т.Б., Щагина О.А. и др. Гемофилия А средней тяжести у девочки с несбалансированной лайонизацией хромосомы X. Гематология и трансфузиология 2018; 63(1): 184–190. [Beskorovainaya T.S., Abrukova A.V., Mironovich O.L., Bliznets E.A., Milovidova T.B., Shchagina O.A. et al. Skewed X-chromosome inactivation in heterozygous female with moderate hemophilia A. Gematologiya i transfuziologiya 2018; 63(1): 184–190. (in Russ.)] DOI: 10.25837/HAT.2018.79.2.009
4. Галстян Г.М., Налбандян С.А., Сабиров К.Р., Соболева О.А., Коваленко А.В., Горгидзе Л.А., Зоренко В.Ю. Тактика лечения больной приобретенной гемофилией: непрерывная инфузия рекомбинантного активированного фактора свертывания VII и эрадикация ингибитора. Гематология и трансфузиология 2022; 67(2): 282–294. [Galstyan G.M., Nalbandyan S.A., Sabirov K.R., Soboleva O.A., Kovalenko A.V., Gorgidze L.A., Zorenko V.Yu. Tactics of treatment of a patient with acquired hemophilia: continuous infusion of recombinant activated coagulation factor VII and eradication of the inhibitor. Gematologiya i transfuziologiya 2022; 67(2): 282–294. (in Russ.)] DOI: 10.35754/0234–5730–2022–67–2–282–294
5. Делягин В.М. Генетически определенный дефицит факторов свертывания и возможности современной заместительной терапии. Врач 2021; 32(7): 11–16. [Delyagin V. Genetically determined deficiency of clotting factors and opportunities of modern substitutional therapy. Vrach 2021; 32 (7): 11–16. (in Russ.)] DOI: 10.29296/25877305–2021–07–02
6. Зозуля Н.И. Терапия гемофилии А — от прошлого до настоящих дней. Лечение и профилактика 2019; 9(4): 72–78. [Zozulya N.I. Treatment of hemophilia A — from the past to the present day. Lecheniye i profilaktika 2019; 9(4): 72–78. (in Russ.)]
7. Маркова И.В., Швецов А.Н., Быкова Т.А., Богомольный М.П., Осипова А.А., Бакин Е.А., Зубаровская Л.С. Применение систем постоянного венозного доступа у детей с гемофилией: опыт одного центра. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2021; 100(3): 41–46. [Markova I.V., Shvetsov A.N., Vukova T.A., Bogomolny M.P., Osipova A.A., Bakin E.A., Zubarovskaya L.S. Implementation of permanent venous access systems in children with hemophilia: experience of one center. Pediatriya im. G.N. Speranskogo 2021; 100(3): 41–46. (in Russ.)]
8. Кудлай Д.А., Вдовин В.В., Шиллер Е.Э., Хохлов А.Л., Давыдкин И.Л., Борозинет А.Ю. Этические аспекты клинических исследований факторов свертывания крови у детей с гемофилией. Медицинская этика 2021; 9: 19–25. [Kudlai D.A., Vdovin V.V., Schiller E.E., Khokhlov A.L., Davydkin I.L., Borozinets A.Yu. Ethical aspects of clinical trials of blood clotting factors in children with hemophilia. Meditsinskaya etika 2021; 9: 19–25. (in Russ.)]
9. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л., Константинова В.Н., Залепухина О.Э., Климова Н.И. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении у пациентов с тяжелой гемофилией А. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018; 5(3): 6–73. [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L., Konstantinova V.N., Zalepukhina O.E., Klimova N.I. et al. Efficacy and safety of Octofactor in prophylactic treatment in patients with severe hemophilia A. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii 2018; 5(3): 6–73. (in Russ.)]
10. Вдовин В.В., Косинова М.В., Калинина Е.В., Тимофеева М.А., Мустафина Г.Н., Рогов А.В. и др. Специфика молекулы мороктокога альфа: результаты проспективного многоцентрового наблюдательного исследования

- ния эффективности и безопасности у подростков с гемофилией А. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2021; 100(5): 159–169. [Vdovin V.V., Kosinova M.V., Kalinina E.V., Timofeeva M.A., Mustafina G.N., Rogov A.V. et al. Specificity of the moroctog alpha molecule: results of a prospective, multicenter, open-label, observational study of efficacy and safety in children aged 12 to 18 years with hemophilia A. *Pediatrija im. G.N. Speranskogo*. 2021; 100(5): 159–169. (in Russ.)]
11. Андреева Т.А., Лебедев В.В., Вдовин В.В., Тимофеева М.А., Давыдкин И.Л., Лавриченко И.А. и др. Результаты открытого проспективного многоцентрового несравнительного исследования наонакога альфа у детей от 2 до 12 лет с тяжелой и среднетяжелой гемофилией В. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2022; 101(1): 193–201. [Andreeva T.A., Lebedev V.V., Vdovin V.V., Timofeeva M.A., Davydkin I.L., Lavrichenko I.A. et al. Results of open, prospective, multicenter, non-comparative study of nonacog alpha pharmacokinetics, efficacy and safety in children aged 2–12 years with severe and moderate hemophilia B. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo* 2022; 101(1): 193–201. (in Russ.)]
 12. Жарков П.А. Современные возможности заместительной терапии и профилактики гемофилии А у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2021; 100(2): 182–187. [Zharkov P.A. Modern possibilities of substitution therapy and hemophilia A prevention in children. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo* 2021; 100(2): 182–187. (in Russ.)]
 13. Mannucci P.M. Hemophilia therapy: the future has begun. *Haematologica* 2020; 105(3): 545–553. DOI: 10.3324/haematol.2019.232132
 14. Ледяев М.Я., Степанова О.В., Шахова Н.В., Мерзлякова Н.А., Скопенко Е.Б. Клинические особенности гемофилии на современном этапе. Медицинский вестник Юга России 2010; 2: 54–56. [Ledyayev M.Ya., Stepanova O.V., Shakhova N.V., Merzlyakova N.A., Skopenko E.B. Clinical features of hemophilia at the present stage. *Meditinskii vestnik Yuga Rossii* 2010; 2: 54–56. (in Russ.)]
 15. Brackmann H.H., White G.C., 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
 16. Андреева Т.А., Лавриченко И.А. Клиническое наблюдение ребенка первого года жизни с тяжелой гемофилией А, получающего профилактическое лечение эмицизумабом. Росс журнал детской гематологии и онкологии 2021; 8(3): 123–126. [Andreeva T.A., Lavrichenko I.A. Clinical case of an infant with severe hemophilia A on emicizumab. *Ross. zhurnal detskoi gematologii i onkologii* 2021; 8(3): 123–126. (in Russ.)]
 17. Shapiro A.D., Anchaisuksiri P., Astermark J., Benson G., Castaman G., Chowdary P. et al. Subcutaneous concizumab prophylaxis in hemophilia A and hemophilia A/B with inhibitors: phase 2 trial results. *Blood* 2019; 134(22): 1973–1982. DOI: 10.1182/blood.2019001542
 18. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors Sanofi (Genzyme, a Sanofi Company). Last Update Posted: March 28, 2022/ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03417245> / Ссылка активна на 20.04.2023.
 19. Зозуля Н.И., Димитриева О.С. Нерешенные вопросы лечения взрослых пациентов с гемофилией А. Терапевтический архив 2022; 94(1): 77–82. [Zozulya N.I., Dimitrieva O.S. Unsolved issues of treatment of adult patients with hemophilia A. *Terapevticheskii arkhiv* 2022; 94(1): 77–82. (in Russ.)] DOI: 10.26442/00403660.2022.01.201321
 20. Петров В.Ю., Вдовин В.В., Свиринов П.В., Лаврентьева И.Н. Проблема затрудненного венозного доступа у детей с гемофилией А и способы ее решения. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2019; 98(4): 105–108. [Petrov V.Yu., Vdovin V.V., Svirin P.V., Lavrentieva I.N. The problem of difficult venous access in children with hemophilia A and ways to solve it. *Pediatrija im. G.N. Speranskogo* 2019; 98(4): 105–108. (in Russ.)]
 21. George L.A. Hemophilia gene therapy: ushering in a new treatment paradigm? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2021; 1: 226–233. DOI: 10.1182/hematology.2021000254
 22. Fletcher S., Jenner K., Pembroke L., Holland M., Khair K. The experiences of people with haemophilia and their families of gene therapy in a clinical trial setting: regaining control, the Exigency study. *Orphanet J Rare Dis* 2022; 17: 155. DOI: [10.1186/s13023-022-02256-2](https://doi.org/10.1186/s13023-022-02256-2)
 23. Борисова Л.В., Дидиченко С.Н., Безлюдная Н.В. Осторожно тромбоз. Что важно знать участковому терапевту в отношении пациентов после ортопедических операций. Уральский медицинский журнал 2017; 3: 125–129. [Borisova L.V., Didichenko S.N., Bezlyudnaya N.V. Caution thrombosis. What is important for a local therapist to know about patients after orthopedic surgery. *Ural'skii meditsinskii zhurnal* 2017; 3: 125–129. (in Russ.)]
 24. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е., Садыкова Н.В., Васильев Д.В., Мишин Г.В. и др. Опыт эндопротезирования в лечении гемофилической артропатии. Гематология и трансфузиология 2017; 62(2): 7–74. [Zorenko V.Yu., Polyanskaya T.Yu., Karpov E.E., Sadykova N.V., Vasiliev D.V., Mishin G.V. et al. Experience in arthroplasty in the treatment of hemophilic arthropathy. *Gematologiya i transfuziologiya* 2017; 62(2): 7–74. (in Russ.)] DOI: 10.18821/0234-5730/2017-62-2-70-74
 25. Григорьев К.И., Сосков Г.И., Григорьева А.А., Петров Ю.П., Лобанова Н.М. Гемофилия у детей: эффективность физиотерапевтических факторов в комплексном лечении. Медицинская помощь 2008; 6: 34–38. [Grigoryev K.I., Soskov G.I., Grigoryeva A.A., Petrov Yu.P., Lobanova N.M. Hemophilia in children: the effectiveness of physiotherapeutic factors in complex treatment. *Meditinskaya pomoshch*. 2008; 6:34–38. (in Russ.)]
 26. Малюжинская Н.В., Моргунова М.А., Петрова И.В. Нефакторная терапия при ингибиторной гемофилии у детей. Лекарственный вестник 2022; 23(2): 44–47. [Malyuzhinskaya N.V., Morgunova M.A., Petrova I.V. Non-factorial therapy for inhibitory hemophilia in children. *Lekarstvennyy vestnik* 2022; 23(2): 44–47. (in Russ.)]

Поступила: 06.02.23

Received on: 2023.02.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.