

# Современные подходы к лечению гемофилии

Д.Б. Флоринский, П.А. Жарков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

© 2020 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Поступила 01.06.2020  
Принята к печати 17.07.2020

«Золотым стандартом» терапии гемофилии уже 60 лет остается применение концентратов факторов. В последние годы отмечается бурное развитие опций лечения. В клиническую практику внедрены концентраты с длительным периодом полувыведения, а также применяется нефакторный вид терапии – биспецифическое антитело, имитирующее функцию активированного фактора VIII. Обнадеживающие результаты в клинических исследованиях показывает применение антител к ингибитору пути тканевого фактора, интерферирующего агента РНК, ингибирующего антитромбин, а также генной терапии. Преимуществами новых методов лечения является сокращение частоты внутривенных инъекций и улучшение приверженности терапии, особенно у пациентов с ингибиторной формой гемофилии.

Долгосрочная безопасность и эффективность требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** гемофилия, концентраты факторов, эмицизумаб, генная терапия

Флоринский Д.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020; 19 (3): 131–138. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138

## Modern approaches in hemophilia therapy

D.B. Florinskiy, P.A. Zharkov

Dmitry Rogachev National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow

For 60 years the "gold standard" of hemophilia treatment has been the use of concentrates factors. In recent years, there has been a rapid development of therapeutics. Several extended half-life concentrates have been introduced into clinical practice, as well as a non – factorial type of therapy – a bispecific antibody mimicking activated factor VIII. Encouraging results in clinical trials show the use of antibodies to tissue factor pathway inhibitor, small interfering RNA to antithrombin and gene therapy. The advantages of new treatment methods are a reduction in the frequency of intravenous injections and improved adherence to therapy, especially in patients with inhibitors. Long-term safety and effectiveness require further study.

**Key words:** hemophilia, factor concentrates, emicizumab, gene therapy

Florinskiy D.B., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020; 19 (3): 131–138. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-3-131-138

© 2020 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 01.06.2020

Accepted 17.07.2020

### Correspondence:

Dmitry B. Florinskiy, resident in pediatrics, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of Russian Federation  
Address: Russia, 117997, Moscow, Samory Mashela st., 1  
E-mail: mitia94@yandex.ru

Гемофилии А и В – наследственные X-сцепленные рецессивные заболевания, вызванные дефицитом или отсутствием факторов свертывания крови VIII (кодируется геном F8) или IX (кодируется геном F9). По тяжести заболевания делятся на 3 степени, учитывая активность фактора: тяжелая степень (< 1%), средняя степень (1–5%) и легкая степень (от > 5% до < 40%) [1]. Первые упоминания о гемофилии датируются II в. до н.э.: в вавилонском Талмуде упоминается, что если у женщины двое сыновей умерли от кровотечения во время обрезания, третий ребенок может быть оставлен необрезанным. Слово «гемофилия» впервые было задокументировано в 1828 г. немецким врачом Иоганном Лукасом Шенлейни и его учеником Фридрихом Хопффом, которые описали состояние в диссертации "Über die Hämophilie oder die erbliche Anlage zu tödtlichen Blutungen" («О гемофилии или наследственной предрасположенности к смертельному кровотечению»), выполненной в Университете Цюриха (Швейцария). Данное заболевание часто называют «королевская болезнь», так как некоторые члены европейской королевской семьи болели гемофилией. Сегодня мы

знаем, что «королевская болезнь» в Европе на самом деле была гемофилией В [2]. Ниже будут рассмотрены современные возможности лечения и профилактики гемофилии А и В, а также освещены новые аспекты терапии.

### Терапия гемофилии

В настоящее время стандартом терапии неосложненных ингибитором форм гемофилии является применение концентратов факторов VIII и IX для достижения адекватного гемостаза. Внедрение концентратов позволило добиться существенного прогресса в улучшении качества жизни, замедлить прогрессирование артропатии и снизить смертность от кровотечений [1]. Для купирования кровотечений при гемофилии имеется большой выбор концентратов: плазменные, рекомбинантные, концентраты фактора VIII, полученные из плазмы крови свиньи, и концентраты с длительным периодом полувыведения.

### Плазменные концентраты

Удовлетворительное лечение пациентов с гемофилией стало возможным с развитием технологий

изготовления плазменных концентратов в конце 1960-х годов [3]. В последующие 2 десятилетия концентраты факторов VIII и IX производились исключительно из человеческой плазмы, собранной от большого числа доноров, что явилось причиной передачи трансмиссивных инфекций, таких как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатиты В и С. В конце 1970-х – начале 1980-х годов производство 1 плазменного концентрата требовало сбора плазмы более чем у 2000 доноров (без вирусинализирующих технологий), что привело к международной катастрофе, когда большое число больных гемофилией заразились трансмиссивными инфекциями, в особенности ВИЧ и гепатитом С. По оценкам, около 9300 пациентов с гемофилией в США (почти половина от общего числа больных) были инфицированы ВИЧ, а около 80% – гепатитом С [4]. Эта трагедия побудила провести дополнительные исследования, чтобы повысить безопасность плазменных концентратов. Сегодня технологии вирусинактивации стали более развитыми, риск передачи вируса стремится к нулю, на рынке присутствуют более 20 производителей плазменных концентратов, имеющих схожую эффективность и отличающихся методом очистки, степенью пурификации, наличием фактора Виллебранда и стандартизацией дозы [5]. Минусом плазменных концентратов является возможность передачи вирусной инфекции, такой как парвовирус B19, а также теоретическая вероятность передачи прионных болезней, хотя на данный момент таких случаев не зарегистрировано [6].

#### **Рекомбинантные концентраты**

В 1984 г. был открыт ген фактора VIII, что позволило создать концентрат на основе молекулярных технологий. Концентрат рекомбинантного фактора VIII стал доступен в 1992 г., концентрат IX фактора – в 1998 г. [3]. Преимуществами рекомбинантных концентратов являются их абсолютная инфекционная безопасность, а также более дешевая и стабильная технология производства. Рекомбинантные факторы делятся на 4 поколения. Принцип деления отражает уменьшение воздействия животных белков на производство от 1-го к 4-му поколению [7].

#### **Концентрат фактора VIII, произведенный из плазмы крови свиньи**

Рекомбинантный В-домен-деплетированный свиной фактор VIII доступен для лечения пациентов с аутоантителами к фактору VIII (т. е. пациентов с приобретенным ингибитором фактора VIII). Этот продукт не лицензирован для использования у пациентов с наследственной гемофилией А [8].

#### **Концентраты с длительным периодом полувыведения**

Частые внутривенные инъекции концентрата необходимы из-за относительно короткого периода полужизни факторов (10–14 ч для фактора VIII и 18–22 ч для фактора IX). Начиная с 2010-х годов, были предприняты попытки создать факторы, которые бы дольше оставались в крови и, следовательно, сокращали количество внутривенных введений. Были разработаны 2 основных метода: соединение фактора свертывания с белками, такими как часть Fc IgG1 или альбумин [9], и соединение с химическими веществами, такими как полиэтиленгликоль [10]. В настоящее время существует большое количество препаратов факторов VIII и IX с длительным периодом полувыведения: 16–20 ч и 100–120 ч соответственно. Это позволяет пациентам с гемофилией А проводить профилактику концентратами 2 раза в неделю, а пациентам с гемофилией В – 1 раз в неделю или даже 1 раз в 2 нед, что улучшает приверженность терапии и связано со значительным уменьшением геморрагического синдрома [11]. Данные препараты не зарегистрированы на территории Российской Федерации (РФ).

#### **Расчет дозы концентрата и целевая активность факторов VIII и IX для терапии кровотечений**

Кровотечение у пациентов с гемофилией должно всегда рассматриваться как экстренная ситуация, требующая быстрой оценки и немедленного введения концентрата фактора с расчетом доз препаратов и продолжительности лечения в зависимости от целевого значения активности дефицитного фактора и вида кровотечения [12]. Для гемофилии А в среднем введение 1 МЕ/кг концентрата фактора VIII повышает его активность на 2%, т. е. требуется 50 МЕ/кг, чтобы достичь 100% активности, либо продленная инфузия после инициального болюсного введения из расчета 4 МЕ/кг/ч, которая будет поддерживать активность фактора на достигнутом изначально уровне постоянно [12]. Для гемофилии В в среднем введение 1 МЕ/кг концентрата фактора IX повышает его активность на 1%, т. е. требуется 100 МЕ/кг, чтобы достичь 100% активности, либо продленная инфузия после инициального болюсного введения из расчета 6 МЕ/кг/ч [12]. Особенностью фармакокинетики концентратов факторов у детей до 1 года является повышенное распределение препарата, что может потребовать введения больших доз концентрата для достижения требуемой активности фактора [13].

#### **Профилактика как стандарт терапии**

Учитывая высокую эффективность заместительной терапии для купирования кровотечений у больных гемофилией, в 1968 г. был применен прин-

ципально новый подход – профилактика кровотечений [14]. Первичная профилактика подразумевает регулярное проведение заместительной терапии, начинается при отсутствии признаков повреждения суставов, до 3-летнего возраста и хотя бы до 2-го эпизода гемартроза. Вторичная профилактика – регулярное проведение заместительной терапии, начинается после 2 гемартрозов или более до появления признаков повреждения суставов. Третичная профилактика – регулярное проведение заместительной терапии, начинается при подтверждении повреждения суставов, может быть начата в любом возрасте. Периодическая профилактика подразумевает введение концентратов факторов в целях предотвращения кровотечений не более 45 нед в год [12]. Профилактическая терапия показала свою высокую эффективность в уменьшении количества кровотечений, отсроченных осложнений, таких как хроническая артропатия, болей, а также позволила снизить частоту фатальных кровотечений. Дополнительными и важными преимуществами такого подхода являются улучшение качества жизни пациентов, в том числе уменьшение количества госпитализаций и пропущенных занятий в школе и дней на работе, а также улучшение показателей социальной активности [15]. Идеальной целью профилактики является отсутствие кровотечений. Было показано, что пациенты с активностью фактора более 1% гораздо реже имеют спонтанную кровоточивость, реже страдают от гемартрозов и, соответственно, имеют лучшую функцию суставов, чем больные с тяжелой гемофилией. Таким образом, основой профилактической терапии является поддержание активности фактора выше 1% [16]. Исследования показали, что наличие 2 кровоизлияний в сустав и более в год приводит к поражению сустава и в дальнейшем к ухудшению его функции [17].

#### **Расчет дозы концентрата и целевая активность факторов VIII и IX при профилактике**

Цель профилактического лечения – поддерживать активность дефицитного фактора VIII или IX выше 1–2%. При гемофилии А рекомендуется использовать инфузию фактора VIII от 20 до 40 МЕ/кг массы тела через день или 3 раза в неделю. При гемофилии В – инфузию фактора IX от 25 до 40 МЕ/кг массы тела каждый 3-й день или 2 раза в неделю [12]. Однако по мере реализации профилактики встретила некоторые препятствия, степень приверженности терапии часто была недостаточной, в особенности у подростков, из-за необходимости проводить внутривенные инъекции 2–3 раза в неделю. Кроме того, проведение профилактического лечения при гемофилии, особенно у детей, затруднено вследствие проблем ограниченного венозного доступа,

что зачастую диктует необходимость в установке центрального катетера. При всех плюсах центрального доступа не стоит забывать об осложнениях, таких как тромбоз, катетерная инфекция, технические сложности при самостоятельном использовании [18]. Другой опцией является наложение артериовенозной фистулы, которая хорошо воспринимается детьми и их родителями, риск инфекционных осложнений при этом крайне низок [19]. Возможность проведения профилактического лечения зависит от многих причин, например от исходной активности дефицитного фактора, выраженности геморрагического синдрома, активности и возраста пациента, а также простоты достижения венозного доступа [20]. За последние десятилетия удалось добиться колоссального прогресса в лечении гемофилии, однако одним из важнейших осложнений заместительной терапии остается высокая частота формирования ингибитора к вводимому и собственному факторам свертывания.

#### **Ингибиторная форма гемофилии**

Ингибитор – поликлональное высокоаффинное IgG-антитело, которое специфически нейтрализует прокоагулянтную активность факторов свертывания крови, делая процесс управления кровотечением затруднительным. Титр ингибитора измеряется в Бетезда единицах (БЕ). Различают транзиторный (< 5 БЕ), который сохраняется менее 6 мес, низко-реагирующий (< 5 БЕ), высокореагирующий (≥ 5 БЕ) ингибиторы. Ингибиторы при гемофилии А возникают у 20–30% пациентов. Появление ингибиторов связано с ухудшением прогноза: более высокая частота кровотечений, ускорение развития артропатии и снижение качества жизни [21]. Наиболее высокий риск развития ингибиторов наблюдается у пациентов, получающих первые 50–100 введений концентрата фактора VIII [12]. После 150 дней введения риск возникновения ингибиторов не превышает 0,3% [22]. Для гемофилии В частота возникновения ингибитора существенно ниже – 1,5–3%. Для лечения ингибиторной формы гемофилии В применяются те же протоколы, что и для гемофилии А, но с гораздо меньшим процентом удовлетворительного исхода. Проблемы, с которыми приходится сталкиваться: тяжелые анафилактические реакции на концентрат, развитие нефротического синдрома при проведении индукции иммунной толерантности (ИИТ). Наиболее эффективным и безопасным способом добиться полной эрадикации ингибиторов при гемофилии А является проведение ИИТ. Принцип ИИТ заключается в повторных инфузиях концентрата фактора VIII с целью добиться толерантности иммунной системы к введению «чужеродного» фактора, прекращения выработки антител и соответственно восстано-

ления контроля над геморрагическими проявлениями заболевания. ИИТ позволяет добиться эрадикации ингибиторов у 60–80% пациентов, что приводит к нормальному ответу на терапию фактором свертывания VIII и удовлетворительному контролю кровотечений [23]. Хотя ИИТ остается единственным общепризнанным методом полной эрадикации ингибитора, реальная эффективность данного метода требует дополнительного анализа. Процент удачного результата ИИТ сильно зависит от исходного титра ингибиторов. По данным исследования К. Хольштейна и соавт., высокий процент хороших исходов достигается в основном у пациентов с низкорезагирующим либо транзиторным ингибитором, перспективы больных гемофилией А с высокорезагирующими ингибиторами и лиц с ингибиторной формой гемофилии В не такие обнадеживающие [24]. Проведение ИИТ требует высокой комплаентности, большого количества концентрата, наличия венозного доступа, а также шунтирующих препаратов, способных обеспечить адекватный гемостаз.

#### Терапия геморрагического синдрома у пациентов с ингибиторными формами гемофилии А и В

Основной проблемой пациентов с ингибиторами к факторам VIII и IX является невозможность адекватно контролировать геморрагический синдром концентратами факторов. На данный момент единственной опцией контроля кровотечений при ингибиторных формах остается применение препаратов шунтирующего действия: антиингибиторного коагулянтного комплекса (АИКК) и активированного эптакога альфа (rFVIIa) [12]. Рандомизированное клиническое исследование сравнения этих 2 препаратов было проведено в 2007 г. и показало их схожую эффективность в купировании кровотечений, но для пациента индивидуально может быть эффективен 1 из 2 препаратов. Для купирования геморрагических эпизодов при ингибиторной форме гемофилии рекомендованы следующие дозы: rFVIIa 90–120 мкг/кг каждые 2–4 ч до купирования кровотечения либо АИКК 50–100 Ед/кг каждые 12 ч (максимальная суточная доза 200 МЕ/кг) [12]. Для гемофилии В при наличии анафилактических реакций на введение концентрата в анамнезе рекомендуется избегать терапии АИКК, так как там

содержится фактор IX, способный вызвать анафилаксию [25]. Возможно профилактическое лечение препаратами шунтирующего действия (таблица 1).

Несмотря на то, что факторная терапия коренным образом улучшила качество жизни пациентов, до сих пор остаются нерешенными несколько проблем, в том числе риск формирования ингибитора и необходимость частых внутривенных инфузий, снижающая приверженность пациентов терапии [24]. Статистика Всемирной организации здравоохранения показывает, что приверженность лечению у пациентов с гемофилией варьирует от 50 до 60% [26]. Все эти аспекты требуют разработки и внедрения новых методов лечения гемофилии.

#### Моноклональные антитела. Эмицизумаб – революция 21 века?!

Эмицизумаб является гуманизированным асимметричным биспецифическим рекомбинантным IgG4-моноклональным антителом, имитирующим функцию активированного фактора VIII при гемофилии А, соединяя активированные факторы IX и X и стимулируя фактор IXa-опосредованную активацию фактора X. Преимуществами эмицизумаба перед другими препаратами являются подкожный путь введения и его способность осуществлять гемостатический эффект независимо от наличия ингибиторов к фактору VIII [27], что позволяет использовать данный препарат у пациентов с ингибиторной и неингибиторной формами гемофилии А. Применение эмицизумаба в стандартной дозировке позволяет добиться концентрации препарата в плазме 36–61 мкг/мл, что соответствует ~14,6% активности фактора VIII [28]. На данный момент продолжаются клинические исследования эффективности препарата, некоторые фазы уже завершены и показали впечатляющие результаты (таблица 2).

Дозирование препарата: нагрузочная доза 3 мг/кг 1 раз в неделю – 4 нед подкожно. Поддерживающая доза – 1,5 мг/кг 1 раз в неделю подкожно либо 3 мг/кг 1 раз в 14 дней подкожно, либо 6 мг/кг 1 раз в 28 дней подкожно. Препарат очень прост в дозировании, удобен для пациентов, не требует рутинного контроля концентрации в крови, однако влияет на некоторые лабораторные тесты и не может быть

**Таблица 1**  
Профилактическое лечение пациентов с ингибиторами [12]

Table 1  
Prophylactic treatment of patients with inhibitors [12]

Препарат Agent	Во время ИИТ During induction of immune tolerance	Вне ИИТ Outside induction of immune tolerance
Эптаког альфа (rFVIIa) Eptacog alpha (rFVIIa)	Краткосрочная профилактика до 3 мес в режиме 90 мкг/кг 1 раз в сутки Short-term prophylactic up to 3 months 90 µg/kg/day	Краткосрочная профилактика до 3 мес в режиме 90 мкг/кг 1 раз в сутки Short-term prophylactic up to 3 months 90 µg/kg/day
АИКК Anti-inhibitor coagulant complex	В дозе 50–100 Ед/кг каждые 12 ч до снижения титра ингибитора менее 2 БЕ 50–100 µg/kg every 12 hours unless inhibitor is less than 2 BU	В дозе 30–100 Ед/кг 3 раза в неделю или через день 30–100 µg/kg 3 times per week or every other day

Таблица 2

Пролеченные кровотечения в клинических исследованиях HAVEN [29]

Table 2

Treated bleeds over time in HAVEN studies [29]

Параметр Parameter	1–24-я недели 1–24 weeks	25–48-я недели 25–48 weeks	49–72-я недели 49–72 weeks	73–96-я недели 73–96 weeks
HAVEN 1 (n = 113; взрослые пациенты с ингибиторной формой гемофилии) HAVEN 1 (n = 113; adults hemophilia with inhibitors)				
Число пациентов, n Number of patients, n	109	101	97	73
Среднее число кровотечений (95% ДИ) Mean ABR (95% CI)	3,1 (0,6–8,8)	0,6 (0,0–4,9)	0,4 (0,0–4,6)	0,4 (0,0–4,5)
Доля пациентов без кровотечений (95% ДИ) % with 0 bleeds (95% CI)	71,6 (62,1–79,8)	84,2 (75,6–90,7)	87,6 (79,4–93,4)	86,3 (76,3–93,2)
Доля пациентов с 0–3 кровотечениями (95% ДИ) % with 0–3 bleeds (95% CI)	89,0 (81,6–94,2)	99,0 (94,6–100)	97,9 (92,8–100)	100,0 (95,1–100)
HAVEN 2 (n = 88; дети с ингибиторной формой гемофилии) HAVEN 2 (n = 88; children hemophilia with inhibitors)				
Число пациентов, n Number of patients, n	86	64	49	18
Среднее число кровотечений (95% ДИ) Mean ABR (95% CI)	0,4 (0,0–4,5)	0,3 (0,0–4,4)	0,3 (0,0–4,2)	0,1 (0,0–3,9)
Доля пациентов без кровотечений (95% ДИ) % with 0 bleeds (95% CI)	87,2 (78,3–93,4)	87,5 (76,9–94,5)	87,8 (75,2–95,4)	94,4 (72,7–99,9)
Доля пациентов с 0–3 кровотечениями (95% ДИ) % with 0–3 bleeds (95% CI)	100 (95,8–100)	100 (94,4–100)	100 (92,8–100)	100 (81,5–100)
HAVEN 3 (n = 151; взрослые без ингибитора) HAVEN 3 (n = 151; adults hemophilia without inhibitors)				
Число пациентов, n Number of patients, n	148	144	129	23
Среднее число кровотечений (95% ДИ) Mean ABR (95% CI)	1,8 (0,2–7,0)	0,9 (0,0–5,5)	0,9 (0,0–5,5)	0,2 (0,0–4,1)
Доля пациентов без кровотечений (95% ДИ) % with 0 bleeds (95% CI)	62,8 (54,5–70,6)	72,9 (64,9–80,0)	77,5 (69,3–84,4)	91,3 (72,0–98,9)
Доля пациентов с 0–3 кровотечениями (95% ДИ) % with 0–3 bleeds (95% CI)	93,2 (87,9–96,7)	97,2 (93,0–99,2)	96,9 (92,3–99,2)	100 (85,2–100)
HAVEN 4 (n = 48; доза эмицизумаба 1 раз в месяц) HAVEN 4 (n = 48; emicizumab dosage 1 per month)				
Число пациентов, n Number of patients, n	48	45	9	0
Среднее число кровотечений (95% ДИ) Mean ABR (95% CI)	2,1 (0,3–7,4)	1,5 (0,1–6,4)	Нет данных No data	Нет данных No data
Доля пациентов без кровотечений (95% ДИ) % with 0 bleeds (95% CI)	64,6 (49,5–77,8)	77,8 (62,9–88,8)	Нет данных No data	Нет данных No data
Доля пациентов с 0–3 кровотечениями (95% ДИ) % with 0–3 bleeds (95% CI)	91,7 (80,0–97,7)	95,6 (84,9–99,5)	Нет данных No data	Нет данных No data

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Note. CI – confidence interval.

использован в качестве средства для купирования острых кровотечений. В последнем случае возникает вопрос о лечении «прорывных» кровотечений у пациентов с ингибиторной формой гемофилии А на фоне терапии эмицизумабом. Наиболее серьезным нежелательным явлением на фоне терапии эмицизумабом является развитие тромботической микроангиопатии и тромбозов. По данным компании-производителя эмицизумаба, за все время клинических испытаний было зарегистрировано 4 случая развития тромботической микроангиопатии, связанные с совместным применением АИКК в дозе более 100 МЕ/кг/сут, а также 18 случаев развития тромбозов у пациентов с другими факторами риска их возникновения. На основании полученных данных следует избегать у пациентов на профилактике эмицизумабом совместного применения АИКК в дозе, превышающей 100 МЕ/кг/сут. Для купирования кровотечений на фоне терапии эмицизумабом пациентам без ингибиторов рекомендовано проводить инфузии концентрата фактора VIII, с ингибитором – использование эптакта альфа в дозировке 90–120 мкг/кг [30].

Несмотря на опубликованные данные, некоторые вопросы терапии эмицизумабом остаются открытыми: как взаимодействует в долгосрочной перспективе эмицизумаб и другие гемостатические препараты, следует ли продолжать терапию ИИТ при ингибиторной форме, если пациент находится на профилактике эмицизумабом, как адекватно проводить терапию острых кровотечений и в особенности периоперационную поддержку больных на профилактике эмицизумабом?

Учитывая, что биспецифическое моноклональное антитело эмицизумаб продемонстрировало значительное снижение кровотечений у пациентов с ингибиторами [30], возникает вопрос: должны ли пациентам с ингибиторами проводить режимы ИИТ? В настоящее время консенсуса нет, большинство специалистов рекомендуют хотя бы 1 этап терапии ИИТ, так как успешное удаление ингибитора позволяет выбрать более безопасные варианты лечения для предотвращения кровотечений (например, генная терапия) и лечения острых кровотечений (использование концентрата фактора VIII вместо препаратов



шунтирующего действия]. Эмицизумаб с 15.10.2018 зарегистрирован на территории РФ и успешно применяется для профилактического лечения пациентов [31].

Концизумаб – высокоаффинное гуманизованное моноклональное антитело к ингибитору пути тканевого фактора. Ингибитор пути тканевого фактора является основным физиологическим регулятором активности последнего, ингибируя комплекс «тканевой фактор – активированный фактор VII (FVIIa)», таким образом регулируя генерацию тромбина и образование фибрина. Блокирование ингибитора позволяет генерироваться фактору Ха и, соответственно, тромбину даже в отсутствие факторов VIII и IX. На данный момент препарат прошел фазу II клинических испытаний. Вводится концизумаб подкожно, ежедневно, доза начинается от 0,15 мг/кг с дальнейшей эскалацией, если требуется. Применяется у пациентов с гемофилией А и В и ингибиторной формой. Результаты исследования фазы II подтвердили значительное снижение частоты кровотечений на 80–90% при сравнении с терапией эптаксом альфа по требованию [32]. На фазе III клинических исследований возникло 3 случая тромбоза, в связи с чем исследование приостановлено до выяснения обстоятельств. Также другие препараты моноклональных антител к ингибитору пути тканевого фактора начинают проходить клинические испытания: PF-06741086, MG1113 и др. [33].

Фитузиран – интерферирующий агент РНК (ALN-V 3; фитузиран), который воздействует на матричную РНК в гепатоцитах, выключая печеночную экспрессию матричной РНК антитромбина (АТ) путем ее связывания и деградации, таким образом снижая синтез АТ приблизительно до 30% и позволяя добиться генерации тромбина, сопоставимой с нормальным гемостазом. Основанием для разработки препарата послужило наблюдение, что у пациентов с гемофилией и сопутствующим дефицитом АТ наблюдается более мягкий фенотип кровоточивости [34]. На данный момент препарат проходит фазу III клинических испытаний, в том числе у детей, используется подкожно 1 раз в месяц в дозировке 50 либо 80 мг. Фитузиран может быть использован для профилактики гемофилии А и В и ингибиторных форм. По результатам фазы II клинических испытаний у пациентов без ингибиторов наблюдалось снижение среднего количества кровотечений до 1 в год и среднее количество спонтанных кровотечений до 0 в год, у 8 (50%) из 16 пациентов не наблюдалось кровотечений вообще, у 11 (69%) из 16 больных не наблюдалось спонтанных кровотечений. У пациентов с ингибиторной формой гемофилии на фоне терапии фитузираном снизилось среднее количество кровотечений до 0 в год, у 9 (56%) из 16 пациентов

не наблюдалось кровотечений вообще, у 11 (69%) из 16 пациентов не наблюдалось спонтанных кровотечений. Побочные эффекты при терапии фитузираном: повышение аланинаминотрансферазы (32%), головная боль (24%), эритема на стороне инъекции (21%), артралгия (18%). В 2017 г. у пациента с гемофилией А, включенного в исследование фитузирана, был выявлен фатальный тромбоз венозного синуса, ассоциированный с терапией концентратом фактора VIII в дозе от 30–40 МЕ/кг, в связи с чем испытания были приостановлены, но после введения новых рекомендаций по терапии кровотечений (ограничение максимальных доз концентратов факторов и препаратов шунтирующего действия) на профилактическом лечении фитузираном тромботических осложнений не возникало [35].

Генная терапия обеспечивает внедрение экзогенной ДНК в клетки человека для обеспечения продукции недостающего белка. Первоначальный барьер неэффективной доставки генетического материала в клетки- и ткани-мишени преодолевается путем присоединения вирусных векторов, полученных из вирусов млекопитающих, которые содержат минимальные вирусные последовательности дикого типа, а их патогенные, репликативные и структурные вирусные гены заменены терапевтической генной кассетой. За прошедшие годы перенос генов печени *in vivo* с использованием аденоассоциированных вирусных векторов (AAB) показал наибольшие успехи в доклинических и клинических исследованиях [36]. AAB получены из AAB дикого типа 8, члена семейства парвовирусов. AAB дикого типа являются непатогенными и обладают слабыми иммуногенными свойствами, а также недостаточной репликативной активностью. В связи с этим для их успешной репликации требуется вспомогательный вирус. В 2 отдельных клинических исследованиях фазы I/II генной терапии на основе AAB при гемофилии А в настоящее время сообщается о стабильных уровнях фактора VIII после однократной векторной дозы. Эти исследования демонстрируют, что генная терапия является эффективным методом лечения взрослых пациентов с гемофилией А. При гемофилии В в настоящее время сообщается о стабильной экспрессии терапевтического фактора IX после однократного лечения с использованием AAB. Учитывая устойчивость экспрессии на данный момент около 6 лет, вполне вероятно, что генная терапия AAB при гемофилии В будет весьма удобным терапевтическим вариантом для пациентов. Альтернативой AAB является интеграция лентивируса для лечения детей с гемофилией. Терапия показала свою эффективность в эксперименте на мышах. Предстоит оценить эффективность интеграции лентивируса *in vivo* [37]. На данный момент проходит большое коли-

чество клинических исследований генной терапии при гемофилиях А и В [38].

В связи с бурным развитием технологий генной терапии возникают принципиально новые вопросы, касающиеся эффективности и безопасности такого вида лечения: возможно ли проводить генную терапию у пациентов с ингибиторами, какова вероятность возникновения ингибиторов после терапии, вопросы безопасности (тромбозы, тромботическая микроангиопатия, потенциальное канцерогенное действие), можно ли начать терапию в детском возрасте (идеально до первого кровотечения в сустав)? Кроме того, пока трудно судить о длительности эффекта генной терапии (проводить введение однократно или требуются повторные введения).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние 70 лет произошли колоссальные изменения в подходах, оценке, доступности терапии и качестве жизни пациентов с гемофилией. Если изначально речь шла о том, чтобы пациент не погиб от кровотечения, то теперь все силы направлены на то, чтобы повысить качество жизни больных гемофилией, сделать их абсолютно независимыми и полноправными членами общества, чтобы такие личности, как Барри Хорде, Алекс Доусетт, Джесси Шрейдер, не были исключениями из правил, и каждый ребенок, больной гемофилией, мог иметь

возможность жить так же, как и дети без данного заболевания. С внедрением новых методов лечения удалось добиться большого прогресса, но, как было сказано ранее, «золотым стандартом» терапии остаются внутривенные инфузии концентратов факторов, которые имеют целый ряд ограничений, снижающих приверженность пациентов такому виду лечения. Недостаточный контроль заболевания приводит к повторным гемартрозам и в дальнейшем к стойкой артропатии пораженных суставов. Особняком стоит проблема пациентов с ингибиторами, у которых существующая терапия крайне тяжело переносима и далеко не всегда успешна. Появление новых препаратов с принципиально новым механизмом действия и более удобным путем введения, а также развитие генной терапии позволяют надеяться на значительное улучшение качества жизни пациентов с гемофилией, однако требуют тщательного анализа долгосрочных показателей эффективности и безопасности.

## ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

## ORCID

Florinskiy D.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4555-9337>

Zharkov P.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4384-6754>

## Литература

- Berntorp E., Shapiro A.D. Modern haemophilia care. *Lancet* 2012; 379 (9824): 1447–56. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61139-2
- Ingram G.I. The history of haemophilia. *J Clin Pathol* 1976; 29 (6): 469–79. DOI: 10.1136/jcp.29.6.469
- Mannucci P.M. Hemophilia and related bleeding disorders: a story of dismay and success. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2002; 1–9. DOI: 10.1182/asheducation-2002.1.1
- Rosenberg P.S., Goedert J.J. Estimating the cumulative incidence of HIV infection among persons with haemophilia in the United States of America: *Stat Med* 1998; 17 (2): 155–68. DOI: 10.1002/(sici)1097-0258(19980130)17:2<155::aid-sim758>3.0.co;2-o
- Mannucci P.M. The choice of plasma-derived clotting factor concentrates: *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9 (2): 273–90. DOI: 10.1016/S0950-3536(96)80063-1
- Farrugia A., Ironside J.W., Giangrande P. Variant Creutzfeldt-Jakob disease transmission by plasma products: assessing and communicating risk in an era of scientific uncertainty. *Vox Sang* 2005; 89 (4): 186–92. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2005.00702.x
- Blanchette V.S., Shapiro A.D., Liesner R.J., Hernández Navarro F., Warrier I., Schroth P.C., et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008; 6 (8): 1319–26. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03032.x
- Shima M., Lillicrap D., Kruse-Jarres R. Alternative therapies for the management of inhibitors. *Haemophilia* 2016; 22 Suppl 5: 36–41. DOI: 10.1111/hae.13005
- Schulte S. Innovative coagulation factors: albumin fusion technology and recombinant single-chain factor VIII. *Thromb Res* 2013; 131 Suppl 2: s2–6. DOI: 10.1016/S0049-3848(13)70150-6
- Swierczewska M., Lee K.C., Lee S. What is the future of PEGylated therapies? *Expert Opin Emerg Drugs* 2015; 20 (4): 531–6. DOI: 10.1517/14728214.2015.1113254
- Wang C., Young G. Clinical use of recombinant factor VIII Fc and recombinant factor IX Fc in patients with haemophilia A and B. *Haemophilia* 2018; 24 (3): 414–9. DOI: 10.1111/hae.13432
- Зозуля Н.И., Кумскова М.А., Полянская Т.Ю., Свириной П.В. Диагностика и лечение гемофилии: Национальные клинические рекомендации. М.: 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/104> (Дата обращения 03.08.2020).
- Collins P.W., Björkman S., Fischer K., Blanchette V., Oh M., Schroth P., et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (2): 269–75. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03703.x

14. Van Creveld S. Prophylaxis of joint hemorrhages in hemophilia. *Acta Haemat* 1971; 45 (2): 120–7. DOI: 10.1159/000208615
15. Gringeri A., Lundin B., von Mackensen S., Mantovani L., Mannucci P.M.; ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9 (4): 700–10. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04214.x
16. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D., Riske B., Hacker M.R., Kilcoyne R., et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535–44. DOI: 10.1056/NEJMoa067659
17. Funk M.B., Schmidt H., Becker S., Escuriola C., Klarmann D., Klingebiel T., et al. Modified magnetic resonance imaging score compared with orthopaedic and radiological scores for the evaluation of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2002; 8 (2): 98–103. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2002.00585.x
18. Bolton-Maggs P.H. Optimal haemophilia care versus the reality. *Br J Haematol* 2006; 132 (6): 671–82. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2005.05952.x
19. Mancuso M.E., Berardinelli L. Arteriovenous fistula as stable venous access in children with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16 Suppl 1: 25–8. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2009.02158.x
20. McEneny-King A., Chelle P., Henrard S., Hermans C., Iorio A., Edginton A.N. Modeling of Body Weight Metrics for Effective and Cost-Efficient Conventional Factor VIII Dosing in Hemophilia A Prophylaxis. *Pharmaceutics* 2017; 9 (4): 47. DOI: 10.3390/pharmaceutics9040047
21. Witmer C., Young G. Factor VIII inhibitors in hemophilia A: rationale and latest evidence. *Ther Adv Hematol* 2013; 4 (1): 59–72. DOI: 10.1177/2040620712464509
22. Wight J., Paisley S. The Epidemiology of Inhibitors in Haemophilia A: A Systematic Review. *Haemophilia* 2003; 9 (4): 418–35. DOI: 10.1046/j.1365-2516.2003.00780.x
23. Guedes V.G., Corrente J.E., Farrugia A., Thomas S., Wachholz P.A., de Oliveira Vidal E.I. Comparing objective and self-reported measures of adherence in haemophilia. *Haemophilia* 2019; 25 (5): 821–30. DOI: 10.1111/hae.13811
24. Nakar C., Shapiro A. Hemophilia A with inhibitor: Immune tolerance induction (ITI) in the mirror of time. *Transfus Apher Sci* 2019; 58 (5): 578–89. DOI: 10.1016/j.transci.2019.08.008
25. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. *Br J Haematol* 2007; 138 (3): 305–15. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06657.x
26. Hay C.R., DiMichele D.M., International Immune Tolerance Study. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119 (6): 1335–44. DOI: 10.1182/blood-2011-08-369132
27. Mahlangu J., Oldenburg J., Paz-Priel I., Negrier C., Niggli M., Mancuso M.E., et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379 (9): 811–22. DOI: 10.1056/NEJMoa1803550
28. Kitazawa T., Esaki K., Tachibana T., Ishii S., Soeda T., Muto A., et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost* 2017; 117 (7): 1348–57. DOI: 10.1160/TH17-01-0030
29. Callaghan M., Negrier C., Paz-Priel I., Chebon S., Lehle M., Mahlangu K., et al. Efficacy of emicizumab treatment is efficacious and well tolerated long term in persons with hemophilia A (PwHA) with or without FVIII inhibitors: Pooled data from four HAVEN studies. *J Thromb Haemost* 2019; 60.2. 2019.
30. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.emicizumabinfo.com/hcp/emicizumab-safety-information.html> (Дата обращения 03.08.2020).
31. [Электронный ресурс]. URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=a23f61e1-6987-41e7-95c7-869e342df149&t](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a23f61e1-6987-41e7-95c7-869e342df149&t) (Дата обращения 03.08.2020).
32. Shapiro A.D., Angchaisuksiri 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): 1973–82. DOI: 10.1182/blood.2019001542
33. [Электронный ресурс]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=haemophilia&term=&cntry=&state=&city=&dist> (Дата обращения 03.08.2020).
34. Pasi K.J., Rangarajan S., Georgiev P., Mant T., Creagh M.D., Lissitchkov T., et al. Targeting of Antithrombin in Hemophilia A or B with RNAi Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377 (9): 819–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1616569
35. Machin N., Ragni M.V. An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Antithrombin for the Treatment of Hemophilia A and B. *J Blood Med* 2018; 9: 135–40. DOI: 10.2147/JBM.S159297
36. Perrin G.Q., Herzog R.W., Markusic D.M. Update on clinical gene therapy for hemophilia. *Blood* 2019; 133 (5): 407–14. DOI: 10.1182/blood-2018-07-820720
37. Cantore A., Milani M., Annoni A., Liu T., Bartolaccini S., Biffi M., et al. Liver-directed gene therapy for hemophilia B with immune stealth lentiviral vectors [abstract]. *Blood* 2017; 130 (Suppl 1): Abstract 605.
38. Batty P., Lillicrap D. Advances and Challenges for Hemophilia Gene Therapy. *Hum Mol Genet* 2019; 28 (R1): R95–101. DOI: 10.1093/hmg/ddz157