



<https://doi.org/10.34883/PI.2026.12.1.011>
УДК 616.151.514-06-085.373-036.8-053.2



Волкова Л.И.¹✉, Дмитриев В.В.², Любушкин А.В.², Дмитриев Е.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии
и иммунологии, Минск, Беларусь

Результаты индукции иммунологической толерантности у детей с ингибиторной формой гемофилии А в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование, сбор материала, обработка, написание текста – Волкова Л.И.; сбор материала, обработка – Дмитриев В.В.; сбор материала, обработка, анализ, интерпретация данных, написание текста – Любушкин А.В.; сбор материала – Дмитриев Е.В.

Подана: 27.01.2026

Принята: 05.03.2026

Контакты: luidmila_volkova@mail.ru

Резюме

Введение. Гемофилия А (ГА) – это сцепленная с X-хромосомой наследственная коагулопатия, характеризующаяся дефицитом фактора свертывания крови VIII (FVIII). У 25–40% пациентов с тяжелой формой ГА заместительная терапия концентратами факторов свертывания (КФС VIII) приводит к образованию нейтрализующих аллоантител (ингибиторы) к FVIII. Присутствие ингибиторов делает основной метод лечения геморрагических эпизодов частично или полностью неэффективным и затрудняет достижение контроля за гемостазом. В настоящее время «золотым стандартом» стратегии для эрадикации ингибиторов у пациентов с ГА является индукция иммунологической толерантности (ИИТ). В результате терапии происходит снижение активности ингибитора, пациент возвращается к неингибиторной форме заболевания, что позволяет восстановить эффективную заместительную терапию КФС VIII.

Цель. Оценить результаты ИИТ у пациентов с ингибиторной формой тяжелой ГА на терапии плазматическим КФС VIII, содержащим фактор Виллебранда (pdFVIII/vWF).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов ИИТ препаратом pdFVIII/vWF у 6 пациентов с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А, проходивших лечение в период с 2011 по 2018 год в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Результаты. Установлено, что у всех 6 (100%) пациентов, независимо от типа ответа на ингибитор и количество прогностически неблагоприятных факторов, была достигнута элиминация ингибитора. Длительность ИИТ составила от 10 до 48 месяцев (в среднем 29,7 мес.). Эффективность ИИТ составила 100% (6 пациентов) и соответствовала критерию «полный успех терапии».

Заключение. Наши результаты проведения ИИТ у 6 пациентов с применением препарата pdFVIII/vWF продемонстрировали высокую эффективность терапии даже при наличии одного или нескольких прогностически неблагоприятных факторов. Данный

анализ подтверждает сохраняющуюся актуальность проведения терапии ИИТ у пациентов с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А с целью эрадикации ингибиторов.

Ключевые слова: гемофилия А, фактор свертывания крови VIII, ингибитор, индукция иммунологической толерантности

Volkova L.¹✉, Dmitriev V.², Liubushkin A.², Dmitriev E.²

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology, Minsk, Belarus

Results of Induction of Immunological Tolerance in Children with Inhibitory Form of Hemophilia A in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept and design of the study, editing, material collection, data processing, text writing – Volkova L.; material collection, data processing – Dmitriev V.; material collection, data processing, data interpretation, writing the text – Liubushkin A.; material collection – Dmitriev E.

Submitted: 27.01.2026

Accepted: 05.03.2026

Contacts: luidmila_volkova@mail.ru

Abstract

Introduction. Hemophilia A (HA) is an X-linked hereditary coagulopathy characterized by a deficiency of coagulation factor VIII (FVIII). In 25–40% of patients with severe HA, replacement therapy with coagulation factor concentrates (CFC VIII) leads to the formation of neutralizing alloantibodies (inhibitors) to FVIII. The presence of inhibitors renders the primary treatment for hemorrhagic episodes partially or completely ineffective and complicates hemostatic control. Currently, the gold standard strategy for inhibitor eradication in patients with HA is immune tolerance induction (ITI). This therapy results in a decrease in inhibitor activity, and the patient returns to a non-inhibitory form of the disease, allowing for the restoration of effective FVIII replacement therapy.

Purpose. To evaluate the results of ITI in patients with inhibitory form of severe HA treated with plasma derived concentrate FVIII containing von Willebrand factor (pdFVIII/vWF).

Materials and methods. An analysis of the results of ITI with the concentrate pdFVIII/vWF was conducted in 6 patients with severe inhibitory hemophilia A, who were treated from 2011 to 2018 period at the Belarusian Research Center for Pediatric Oncology, Hematology and Immunology.

Results. It was established that all 6 (100%) patients, regardless of the type of response to the inhibitor and the number of prognostically poor factors, achieved inhibitor elimination. The duration of ITI ranged from 10 to 48 months (mean 29.7 months). The efficiency of ITI was 100% (6 patients), meeting the criterion of "complete therapy success".

Conclusion. Our results of ITI therapy in 6 patients treated with concentrate pdFVIII/vWF demonstrated high efficiency even in the presence of one or more poor prognostic



factors. This analysis confirms the continued relevance of ITI therapy in patients with severe inhibitor hemophilia A for the purpose of inhibitor eradication.

Keywords: hemophilia A, coagulation factor VIII, inhibitor, immune tolerance induction

■ ВВЕДЕНИЕ

Гемофилия А (ГА) – это сцепленная с X-хромосомой наследственная коагулопатия, характеризующаяся дефицитом фактора свертывания крови VIII (FVIII). Основным клиническим проявлением ГА являются кровотечения и кровоизлияния, возникающие спонтанно или являющиеся следствием травмы. Выраженность клинических проявлений при ГА и степень тяжести нарушений свертывания крови зависит от уровня активности FVIII пациента. Тяжелая форма заболевания определяется, если уровень FVIII менее 1% от нормы, средняя форма – уровень FVIII от 1% до 5%, и легкая форма – уровень FVIII свыше 5% и до 40% [7]. При этом у пациентов с тяжелой формой ГА часто развиваются посттравматические или спонтанные кровоизлияния в суставы и мягкие ткани. Кроме того, могут наблюдаться опасные для жизни кровотечения, такие как забрюшинные гематомы и внутричерепные кровоизлияния. У пациентов с умеренным дефицитом FVIII спонтанные кровотечения возникают крайне редко, а обильные кровотечения возникают после травм или в связи с инвазивными процедурами. У пациентов, страдающих легкой формой ГА, кровотечения могут отсутствовать до первой травмы или хирургического вмешательства.

Лечение пациентов с ГА осуществляется по патогенетическому принципу, основным компонентом которого является своевременная адекватная заместительная терапия концентратами фактора свертывания VIII (КФС VIII), позволяющая восполнить уровень дефицитного фактора в плазме [1, 12]. В результате заместительной терапии КФС VIII у 25–40% пациентов с тяжелой формой ГА вырабатываются нейтрализующие аллоантитела (ингибиторы) к FVIII [13]. Развитие ингибиторов связано с множеством факторов, которые разделяют на две группы:

- 1) внутренние, зависящие от пациента (мутация гена F8, иммунные факторы, этническая принадлежность, семейная предрасположенность);
- 2) внешние факторы, не зависящие от пациента (интенсивность лечения, тип КФС VIII, воспаление/инфекция) [3, 4].

При этом риск развития ингибиторов особенно высок: у ранее не леченных пациентов с тяжелой ГА в возрасте от 1 года до 4 лет; в первые 20–50 дней терапии заболевания КФС VIII; при назначении высокоинтенсивного лечения.

Появление ингибиторных антител представляет собой наиболее серьезное осложнение гемостатической терапии при ГА. Присутствие ингибиторов делает основной метод лечения геморрагических эпизодов – введение КФС VIII – частично или полностью неэффективным, не позволяет проводить адекватную фактор-заместительную терапию, что затрудняет достижение контроля за гемостазом. Ингибиторы увеличивают риск прогрессирования заболеваний суставов, что приводит к тяжелым артропатиям и необходимости проведения ортопедических операций, снижению качества жизни пациента, повышению вероятности жизнеугрожающих кровотечений и смертности, а также значительному росту стоимости лечения. В настоящее время «золотым стандартом» стратегии для эрадикации ингибиторов у пациентов

с ГА является индукция иммунологической толерантности (ИИТ) [2, 8]. Терапия основана на частом и регулярном введении низких или высоких доз КФС VIII для индукции толерантности к антигену и предотвращения выработки новых нейтрализующих антител. В результате терапии происходит снижение активности ингибитора, пациент возвращается к неингибиторной форме заболевания, что позволяет восстановить эффективную заместительную терапию КФС VIII [9–11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить результаты индукции иммунологической толерантности у пациентов с ингибиторной формой тяжелой ГА на терапии плазматическим КФС VIII, содержащим фактор Виллебранда (pdFVIII/VWF).

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены пациенты с тяжелой ГА (активность FVIII <1%) и наличием ингибиторов, у которых была проведена первичная терапия ИИТ в ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии, гематологии и иммунологии».

Диагностика ингибиторов у пациентов проводилась с использованием метода Бетезда в модификации Неймеген, единицы измерения – единицы Бетезда (БЕ/мл). Диагноз ингибиторной формы ГА устанавливается при титре ингибитора $\geq 0,6$ БЕ/мл с подтверждением путем повторного определения ингибитора с интервалом в 1 неделю.

Все ингибиторные пациенты классифицировались как высокореагирующие и низкореагирующие. У высокореагирующих пациентов наблюдался высокий анамнестический ответ на введение экзогенного FVIII, который достигал титра более 5 БЕ/мл, а у низкореагирующих – от 0,6 до 5 БЕ/мл.

Согласно международным критериям, выделяли благоприятные и неблагоприятные прогностические факторы для проведения ИИТ [8]. К благоприятным прогностическим факторам относились: возраст пациента на начало ИИТ <7 лет, задержка начала старта ИИТ с момента обнаружения ингибиторов <2 лет, анамнестический пик титра ингибитора <200 БЕ/мл, титр ингибитора на момент начала ИИТ <10 БЕ/мл. К неблагоприятным прогностическим факторам относились: возраст пациента на начало ИИТ ≥ 7 лет, задержка начала старта ИИТ с момента обнаружения ингибиторов ≥ 2 лет, анамнестический пик титра ингибитора ≥ 200 БЕ/мл, титр ингибитора на момент начала ИИТ ≥ 10 БЕ/мл.

Все пациенты получали высокодозную терапию ИИТ препаратами pdFVIII/vWF, при этом доза составляла 100–150 МЕ/кг массы тела, а режим введения – каждые 12 часов.

Учитывая необходимость длительного и регулярного внутривенного введения препарата pdFVIII/vWF, перед началом ИИТ всем пациентам была установлена имплантируемая система венозного доступа (Port-A-Cath). В случае возникающих кровотечений, а также для установки и приживания устройства Port-A-Cath применялись препараты шунтирующего действия: эптаког альфа активированный и антиингибиторный коагулянтный комплекс в стандартных рекомендуемых дозировках.

Титры ингибитора к FVIII измеряли 1–2 раза в месяц с использованием метода Бетезда с модификацией по Неймеген.



Эффективность ИИТ определялась по 3 международным критериям: устранение ингибиторов (титр ингибитора $<0,6$ БЕ/мл); нормализация восстановления FVIII ($\geq 66\%$ от нормы); нормализация периода полувыведения FVIII (≥ 6 ч.). Критерием полного успеха считали достижение всех 3 критериев, частичного успеха – достижение 2 из 3 критериев, частичный ответ – достижение одного из критериев.

Для проведения молекулярно-генетических исследований применяли комплексный подход, включавший различные виды полимеразной цепной реакции (ПЦР) и высокопроизводительное секвенирование.

Определение инверсии 22-го интрона гена F8 осуществляли по протоколу инвертированной ПЦР, предложенному Rossetti et al., с незначительными изменениями. Выявление инверсии 1-го интрона гена F8 проводили согласно методике Bagnall et al. [6].

Генетический анализ всех экзонов и прилегающих к ним регионов сплайс-сайтов гена F8 выполнялся с применением кастомной панели, включающей гены F8, F9, VWF, ADAMTS13, F13A1, F13B (Qiagen, Германия), методом высокопроизводительного секвенирования на генетическом анализаторе MiSeq (Illumina, США) [5].

Все патогенетически значимые варианты дополнительно верифицировали методом секвенирования по Сэнгеру на анализаторе Applied Biosystems 3500 (Thermo Scientific, США). Выявленные олигонуклеотидные отличия сравнивали с референсной последовательностью ENST00000360256.9.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование включено 6 пациентов мужского пола в возрасте от 3 до 17 лет с тяжелой ГА и титром ингибиторов к FVIII $\geq 0,6$ БЕ/мл, которые получали терапию ИИТ за период с 2011 по 2018 год. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ингибиторной формой ГА и режим терапии до начала ИИТ представлены в табл. 1.

Как видно из представленных данных, у всех 6 (100%) пациентов диагностирована тяжелая ГА с активностью дефицитного FVIII менее 1% и характерными клиническими проявлениями: гемартрозы, гематомы, кровотечения из слизистых оболочек ротовой полости при прорезывании зубов.

У 5 пациентов осуществлялась заместительная гемостатическая терапия по факту возникновения кровотечения препаратами pdFVIII, которая привела у 4 пациентов к поражению опорно-двигательного аппарата и формированию гемофилической артропатии одного или более суставов. У 1 пациента после первого эпизода острого гемартроза была начата ранняя первичная малоинтенсивная профилактика pdFVIII в дозе 25 МЕ/кг 1 раз в неделю, однако ингибитор к FVIII был диагностирован после 47 дней введения препарата.

Результаты молекулярно-генетического исследования показали, что у 4 пациентов с тяжелой ингибиторной гемофилией А наиболее распространенным генетическим дефектом в гене F8 являлась инверсия 22-го интрона. У 1 пациента была идентифицирована нонсенс-мутация (с.1804C>T, p.Arg602Ter), приводящая к появлению преждевременного стоп-кодона. Все эти выявленные генетические варианты относятся к категории нулевых мутаций, которые характеризуются полным отсутствием синтеза функционального белка FVIII и ассоциированы с повышенным риском развития ингибиторов к экзогенному FVIII. У 1 пациента молекулярно-генетический анализ гена F8 не был выполнен, однако у его родного брата, также страдающего тяжелой гемофилией А неингибиторной формы, была диагностирована инверсия

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с ингибиторной формой ГА и вид терапии
Table 1

Clinical and laboratory characteristics of patients with inhibitory form of HA and type of therapy

ID пациента	Базовая активность FVIII, %	Выявленный генетический вариант в гене F8	Клинические проявления заболевания	Режим терапии / тип препарата до появления ингибитора
01	0,6	Инверсия 22-го интрона	Гемофилическая артропатия левого коленного сустава	По требованию / pdFVIII
02	0,1	—*	Гемофилическая артропатия правого и левого коленных суставов, гематомы	По требованию / pdFVIII
03	0,19	Инверсия 22-го интрона	Гемофилическая артропатия правого голеностопного и левого коленного сустава	По требованию / pdFVIII
04	0,95	с.1804C>T, р. Arg602Ter	Кровотечения из слизистых оболочек ротовой полости при прорезывании зубов	По требованию / pdFVIII
05	0,7	Инверсия 22-го интрона	В возрасте 6 месяцев первый эпизод гематрозов левого коленного и левого локтевого сустава	Ранняя первичная профилактика / pdFVIII 25 МЕ/кг 1 раз в неделю, ингибитор выявлен после 47 дней введения
06	0,28	Инверсия 22-го интрона	Гемофилическая артропатия правого коленного и правого локтевого суставов	По требованию / pdFVIII

Примечание: * молекулярно-генетическое исследование гена F8 у пациента не проводилось.

22-го интрона, что позволяет с высокой вероятностью предположить наличие аналогичного генетического дефекта у данного пациента.

Нами проведена оценка прогностических факторов у 6 пациентов перед началом проведения ИИТ (табл. 2).

Как видно из представленных данных, возраст пациентов на начало ИИТ составлял от 3 до 17 лет (средний возраст – 7,3 года). Ингибиторный стаж до начала ИИТ – от 0,6 до 9 лет (средний стаж – 3,7 года). Анамнестический пик ингибитора – от 26 до 166,8 БЕ/мл (среднее значение – 61,5 БЕ/мл). Титр ингибитора на момент начала ИИТ – от 0,5 до 108 БЕ/мл (в среднем – 23,6 БЕ/мл). Суммарно количество неблагоприятных факторов прогноза у 6 пациентов составило: у 1 пациента было выявлено 3 неблагоприятных фактора (возраст – 17 лет, ингибиторный стаж – 9 лет, титр ингибитора на начало ИИТ – 17 БЕ/мл); у 1 пациента 2 неблагоприятных фактора (возраст – 9 лет, ингибиторный стаж – 8 лет); у 2 пациентов выявлено по одному неблагоприятному фактору (ингибиторный стаж – 2 года, титр ингибитора на начало ИИТ – 108 БЕ/мл); и у 2 пациентов неблагоприятных факторов не было.

Результаты ИИТ у 6 пациентов с тяжелой ингибиторной гемофилией А представлены в табл. 3.



Таблица 2
Профиль прогностических факторов (благоприятные и неблагоприятные) у пациентов перед проведением ИИТ
Table 2
Profile of prognostic factors (poor and good) in patients before ITI

Показатель	ID пациента					
	01	02	03	04	05	06
Возраст на начало ИИТ, годы	6	9	6	3	3	17
Ингибиторный стаж до начала ИИТ, годы	1	8	2	0,6	2	9
Анамнестический пик ингибитора (БЕ/мл)	26	4,26	32	108	32	166,8
Ингибитор на момент начала ИИТ (БЕ/мл)	5,12	0,5	5,12	108	5,6	17
Количество неблагоприятных факторов	0	2	1	1	0	3

Как видно из представленных данных, у всех 6 (100%) пациентов, независимо от типа ответа на ингибитор и количество прогностически неблагоприятных факторов, была достигнута элиминация ингибитора.

Длительность ИИТ составила от 10 до 48 месяцев (в среднем 29,7 мес.). У 4 пациентов при проведении ИИТ развились различные инфекционные процессы, в связи с чем был зарегистрирован повторный рост ингибиторов и в качестве второй линии терапии был назначен ритуксимаб без отмены препарата pdFVIII/VWF. У 1 пациента был проведен только 1 курс терапии ритуксимабом, у 3 потребовалось проведение 2 курсов терапии.

Таблица 3
Результаты ИИТ у 6 пациентов с тяжелой ингибиторной гемофилией A
Table 3
Results of ITI in 6 patients with severe inhibitor hemophilia A

ID	Классификация пациента по титру ингибитора	Прогностически неблагоприятные факторы	Длительность ИИТ (месяцев)	Критерии эффективности ИИТ	Терапия после окончания ИИТ
01	Высокорезагирующий	0	10	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF
02	Низкорезагирующий	2	26	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF
03	Высокорезагирующий	1	25*	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF
04	Высокорезагирующий	1	37**	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF
05	Высокорезагирующий	0	48**	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF / рецидив через 1 год
06	Высокорезагирующий	3	32**	Полный успех	Профилактика pdFVIII/VWF

Примечания: * 1 курс терапии ритуксимабом 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 введения; ** 2 курса терапии ритуксимабом 375 мг/м² 1 раз в неделю, 4 введения.

Эффективность ИИТ составила 100% (6 пациентов) и соответствовала критерию «полный успех терапии»: титр ингибитора $<0,6$ БЕ/мл; нормализация восстановления FVIII $\geq 66\%$ от нормы; нормализация периода полувыведения FVIII ≥ 6 часов. Переносимость лечения pdFVIII/VWF была удовлетворительная, ни у одного пациента во время ИИТ не отмечалось нежелательных побочных эффектов. После достижения полного успеха терапии ИИТ доза pdFVIII/VWF постепенно снижалась и осуществлялся перевод пациента на профилактическое лечение. Однако у 1 пациента через 1 год после успешной ИИТ был зарегистрирован рецидив ингибиторов после смены pdFVIII/VWF на другой КФС FVIII, при этом длительность терапии другим препаратом составила всего 15 дней введения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши результаты проведения ИИТ у 6 пациентов с применением препарата pdFVIII/VWF продемонстрировали высокую эффективность терапии даже при наличии одного или нескольких прогностически неблагоприятных факторов. Данный анализ подтверждает сохраняющуюся актуальность проведения терапии ИИТ у пациентов с тяжелой ингибиторной формой гемофилии А с целью эрадикации ингибиторов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Auerswald G., Spranger T., Brackmann H.H. The role of plasma derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates in the treatment of hemophilia A patients. *Haematologica*. 2003;88:EREPO5.
2. Brackmann H.H., White II 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
3. Rossetti L.C., et al. Genotyping the Hemophilia Inversion Hotspot by Use of Inverse PCR. *Clinical Chemistry*. 2005;51(7):1154–1158. doi: 10.1373/clinchem.2004.046490
4. Rossett L.C., et al. Developing a new generation of tests for genotyping hemophilia-causative rearrangements involving int22h and int1h hotspots in the factor VIII gene. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(5):830–836. doi: 10.1111/j.1538-7836.2008.02926
5. Liubushkin A., et al. Prevalence of Intron 22 Inversion of the Factor VIII Gene among Pediatric Patients in Belarus. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2022;8(1):41–48. doi: 10.1160/TH12-02-0089
6. Bagnall R.D., et al. Recurrent inversion breaking intron 1 of the factor VIII gene is a frequent cause of severe hemophilia A. *Blood*. 2002;99(1):168–174. doi: 10.1182/blood.vol.99.1.168
7. Pavlova A., et al. Defining Severity of Hemophilia: More than Factor Levels. *Seminars in Thrombosis & Hemostasis*. 2013;39(7):702–710. doi: 10.1055/s-0033-1354426
8. Valentino L.A., Kempton C.L., Kruse-Jarres R., Mathew P., Meeks S.L., Reiss U.M. International Immune Tolerance Induction Study, Investigators. US Guidelines for immune tolerance induction in patients with haemophilia A and inhibitors. *Haemophilia*. 2015;21:559–67. doi: 10.1111/hae.12730
9. Zozulya N., Vdovin V., Andreeva T., Shiller E., Svirin P. Thirteen years of clinical experience with Immune Tolerance Induction (ITI) using a plasma-derived FVIII containing von Willebrand Factor (pdFVIII/VWF). *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2019;3(Issue S1):PB0732. doi: 10.1002/rth2.12229
10. Kreuz W., Escuriola-Ettingshausen C., Auerswald G., Heidemann P., Kemkes-Matthes B., Schneppenheim R., Behnisch W., Kobelt R., Martinez Saguero I., Mentzer D., Gnekow A., Klingebiel T. Immune tolerance induction (ITI) in haemophilia A – patients with inhibitors – the choice of concentrate affecting success. *Haematologica*. 2001;86:16–22. doi: 10.1111/hae.12774
11. Oldenburg J., Jimenez-Yuste V., Peiro-Jordan R., Aledort L.M., Santagostino E. Primary and rescue immune tolerance induction in children and adults: a multicentre international study with a VWF-containing plasma-derived FVIII concentrate. *Haemophilia*. 2014;20:83–91. doi: 10.1111/hae.12263
12. Rocino A., Franchini M., Coppola A. Treatment and prevention of bleeds in haemophilia patients with inhibitors to factor VIII/IX. *J Clin Med*. 2018;2017:6. doi: 10.3390/jcm6040046. 2. Garagiola I., Palla R., Peyvandi F. Risk factors for inhibitor development in severe hemophilia A. *Thromb Res*. 168:20–7. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.027