

**Abstract****A. V. Stasyshyn,***SI "Institute of blood pathology and transfusion medicine of UNAMS",  
45 General Chuprynka st., 79044  
Lviv, Ukraine***PREDICTION OF INHIBITORS IN HAEMOPHILIA PATIENTS  
BY LOGISTIC REGRESSION**

Replacement therapy in hemophilia patients is complicated by the formation of inhibitory antibodies against factor VIII (IX) (inhibitors) among 30 % of hemophilia A patients and 3–5 % of hemophilia B patients. The treatment of bleeding and elimination of inhibitors is complicated, costly and not always successful. The goal of this study is to develop a simple score that stratifies patients with hemophilia according to their risk of developing inhibitory antibodies.

**Data and methods.** The data consists of 135 patients with hemophilia A and B divided into two groups: Group I – patients with stable inhibitor (74 persons) and group II – patients without inhibitor (61 people). We analyzed 16 factors affecting the tendency to develop inhibitor: type of hemophilia (A or B), severity, age, age at diagnosis, hereditary or sporadic, family history of inhibitors, intensive treatment at initial treatment (ED/1 episode), age at first exposure to FVIII/IX, reason for first treatment with FVIII, FVIII/IX product type, prophylaxis or “on demand” treatment, clotting factor concentrate switching, significant and life-threatening bleeding localization; surgery (classified according to two features): I – the urgency (urgent and selective); II – the type (large and small), and the presence of purulent complications. To examine the relationship between risk factors and the likelihood of inhibitor development, we used regression models of discrete choice. Specifically, we estimate the range of one factor binomial choice models to study the individual effects of each factor on the probability of inhibitor development. In addition, we analyze the joint impact of risk factors using multiple logit regression that allows exploring the effects and importance of each factor, controlling for the presence of other factors. Adequacy of logit models was conducted using chi-square test, and the significance of regression coefficients was based on Student Wald statistics. Finally, we calculated the theoretical values of probability of an inhibitor development for each patient and ranges (95 % confidence interval) of predicted risk of inhibitor development in patients with the value of the dependent variable “yes” and “no”.

**Results.** All factors except age are categorical variables and are included in the regression as dummy variables. Estimated coefficients represent the marginal effects of each factor on the probability of inhibitor development. To build a multivariate logit model we used stepwise forward regression with 1 %, 5 % and 10 % significance levels. The first model includes the following factors: age clotting factor concentrate switching, FVIII/IX product type purulent complications and the number of days of exposure (ED)/1 episode of bleeding. At 5 % significance level, the type of surgery (large and small) as well as positive “inhibitory” history are added. At the 10 % significance level, the model additionally contains a variable characterizing the urgency of surgery (urgent

or planned). In this approach, the factors that determine the type of hemophilia, age, diagnosis and life-threatening bleeding are not significant and therefore, we do not include them in the final multivariate regression. The number ED/1 episode has the highest impact on the probability of inhibitor development: if it increases, the likelihood of inhibitor development increases by 27 %. For patients who changed the type of concentrates, the likelihood of inhibitor development increases by 23 %. The effect of the FVIII/IX product type, the age and the type of the surgery - is negative and significant, while purulent complications and burdened "inhibitory" history result in the increase in the likelihood of inhibitor development by 21 % and 12 %, respectively. This multivariate logit model allows predicting the likelihood of developing an inhibitor for a patient based on the information about the values of each of these factors.

**Conclusion:** The prediction based on the multiple logit regression developed in this paper allows the identification of patients at high risk of inhibitor development. According to our model, the factors associated with treatment have the highest impact on the probability of inhibitor development. Based on the results, reducing the frequency of inhibitor development can be achieved by changing the approaches to the treatment of patients with hemophilia.

**Keywords:** hemophilia, inhibitor, risk factors, prognosis, logit regression.

**Corresponding author:** [ostasyshyn@ukr.net](mailto:ostasyshyn@ukr.net)

#### Резюме

**О. В. Стасишин,**  
ДУ «Інститут патології крові  
та трансфузійної медицини  
НАМН України»,  
вул. Генерала Чупринки, 45,  
м. Львів, 79044

#### ПРОГНОЗУВАННЯ ПОЯВИ ІНГІБІТОРА У ХВОРИХ НА ГЕМОФІЛІЮ МЕТОДОМ ЛОГІСТИЧНОЇ РЕГРЕСІЇ (ОРИГІНАЛЬНА СТАТТЯ)

**Мета роботи** – розроблення адекватної, зручної для застосування у практичній медицині прогностичної моделі щодо ймовірності появи інгібітора у хворих на гемофілію.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено у 135 пацієнтів із гемофілією (74 – з інгібітором та 61 – без інгібітора). Проаналізовано 16 факторів, що впливають на появу інгібітора. Для обґрунтування взаємозв'язку між факторами ризику та ймовірністю інгібітора використовували регресійні моделі дискретного вибору та однофакторні регресійні моделі бінарного вибору. Аналіз одночасного впливу факторів ризику проводили методом множинних логіт-регресій. Адекватність побудованих логіт-моделей оцінювали методом хі-квадрата, а значущість коефіцієнтів регресії – методом Стьюдента і Вальда. Обчислили діапазони (95 % довірчі інтервали) прогнозованого ризику інгібітора в групі хворих зі значенням залежної змінної «ні» та в групі хворих зі значенням «так».

**Результати та їх обговорення.** Для побудови багатовимірної моделі поетапно використано 1, 5 і 10 % рівні значущості. Перша модель містить: вік, зміну, тип препаратів, гнійні ускладнення та кількість днів експозиції (ED)/1 епізод кровотечі. При значущості 5 % додається тип хірургічних втручань, «інгібіторний» анамнез; 10 % рівень значущості додатково містить операції (невідкладні або планові). Найбільший ефект на ймовірність інгібітора створює кількість ED/1 епізод (збільшується на 27 %). Для пацієнтів, які змінювали препарати, ймовірність збільшується на 23 %. Тип препаратів,



вік і розмір хірургічного втручання є негативними та значущими; гнійні ускладнення та «інгібіторний» анамнез збільшують ймовірності інгібітора на 21 і 12 % відповідно.

**Висновок.** Застосування методу прогнозування на основі множинних логіт-регресій дозволяє ідентифікувати пацієнтів з високим ризиком інгібітора та передбачити його появу. За нашою моделлю найбільший вплив на появу інгібітора мають чинники, пов'язані з лікуванням, тому зменшення частоти інгібітора можна досягнути шляхом зміни підходів до лікування пацієнтів із гемофілією, враховуючи потенційні ризики.

**Ключові слова:** гемофілія, інгібітор, фактори ризику, прогнозування, логіт-регресія.

### Резюме

**А. В. Стасишин,**  
 ГУ «Інститут патології крові  
 і трансфузійної медицини  
 НАМН України»,  
 ул. Генерала Чупринки, 45,  
 г. Львов, 79044

### ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ПОЯВЛЕНИЯ ИНГИБИТОРА У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ МЕТОДОМ ЛОГИСТИЧЕСКОЙ РЕГРЕССИИ

**Цель работы** – разработка адекватной, удобной для применения в практической медицине прогностической модели относительно вероятности появления ингибитора у больных гемофилией.

**Материал и методы.** Исследование проведено у 135 пациентов с гемофилией (74 – с ингибитором и 61 – без ингибитора). Проанализировано 16 факторов, влияющих на появление ингибитора. Для обоснования взаимосвязи между факторами риска и вероятностью ингибитора использовали регрессионные модели дискретного выбора и однофакторные регрессионные модели бинарного выбора. Анализ одновременного влияния факторов риска проводили методом множественных логит-регрессий. Адекватность построенных логит-моделей оценивали методом хи-квадрат, а значимость коэффициентов регрессии – методом Стьюдента и Вальда. Вычисляли диапазоны (95 % доверительные интервалы) прогнозируемого риска ингибитора в группе больных со значением зависимой переменной «нет» и в группе больных со значением «да».

**Результаты и их обсуждение.** Для построения многомерной модели поэтапно использованы 1, 5 и 10 % уровни значимости. Первая модель содержит: возраст, смену препаратов, тип препаратов, гнейные осложнения и количество дней экспозиции (ED)/1 эпизод кровотечения. При значимости 5 % добавляется тип хирургических вмешательств, «ингибиторный» анамнез; 10 % уровень значимости дополнительно содержит операции (неотложные или плановые). Наибольший эффект на вероятность появления ингибитора создает количество ED/1 эпизод (увеличивается на 27 %). Для пациентов, использовавших для лечения 1 эпизода разные препараты, вероятность увеличивается на 23 %. Тип препаратов, возраст и размер хирургического вмешательства являются негативными и значимыми; гнейные осложнения и «ингибиторный» анамнез увеличивают вероятности ингибитора на 21 и 12 % соответственно.

**Вывод.** Применение метода прогнозирования на основе множественных логит-регрессий позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском ингибитора и предусмотреть его появление. Так как по нашей модели наибольшее влияние на появление



ингибитора имеют факторы, связанные с терапией, уменьшение частоты ингибитора можно достичь путем изменения подходов к лечению пациентов с гемофилией, учитывая потенциальные риски.

**Ключевые слова:** гемофилия, ингибитор, факторы риска, прогнозирования, логит-регрессия.

**Автор, відповідальний за листування:** *ostasyshyn@ukr.net*

## Вступ

Гемофілія – це природжене захворювання, що характеризується підвищеною схильністю до крововотеч, зумовленою повною відсутністю або зниженням функціональної активності факторів згортання крові VIII або IX. Основним методом лікування є замісна трансфузійна терапія плазмовими або рекомбінантними препаратами факторів VIII або IX. Але у частини пацієнтів у відповідь на введення цих препаратів виникають алоантитіла – інгібітори факторів згортання крові, які роблять терапію неефективною [10]. На сьогодні поява інгібітора у хворих на гемофілію є одним із найтяжчих та найскладніших до подолання ускладнень, що призводить не лише до значного погіршення якості життя пацієнтів, а й несе великий економічний тягар [1]. Частота появи інгібітора у попередньо нелікованих пацієнтів (ПНП) досягає 30 % і немає тенденції до зниження цього показника з появою новітніх технологічних препаратів. Значні зусилля дослідників, прикладені до вивчення факторів ризику інгібітора, привели до значного успіху. Зокрема, на сьогодні очевидно є роль генетичних, або пов'язаних з пацієнтом чинників, таких як тип мутації фактора VIII, сімейний «інгібіторний» анамнез, ступінь тяжкості гемофільї, мутації генів імунної відповіді, HLA-генотип [1,5]. Інші чинники, пов'язані з лікуванням, зокрема, такі як вік, у якому розпочинають замісну трансфузійну терапію, причина першого введення препарату, інтенсивність лікування, тип лікування, вид і тип антигемофільних препаратів, інші події, які впливають на імунну систему пацієнта, вивчаються і їх роль ще не до кінця встановлена [3, 4, 6, 8]. Тому для зменшення частоти виникнення інгібіторів найбільш перспективним шляхом є встановлення факторів, які впливають на появу інгібітора для зміни підходів до тактики лікування хворих на гемофілію. Одним із шляхів дослідження значення різних факторів ризику у появі інгібіторів є застосування методів прогнозування. У літературі трапляється обмежена кількість публікацій, де застосовують прогнозування на основі множинних логит-регресій для іденти-

фікації пацієнтів з високим ризиком розвитку інгібітора на початку лікування [7, 8, 9]. Тер Авест та ін. опублікували оцінювання ступеня ризику для виникнення інгібітора в ПНП з тяжкою гемофілією А, що базується на трьох параметрах: позитивному сімейному анамнезі інгібіторів, мутаціях гена F8 високого ризику та інтенсивному лікуванні в першій експозиції [11]. Пізніше було дещо удосконалено модель шляхом додавання більш детальної інформації про дозу і кількість експозиційних днів (ЕД). Проте оцінювання ризику не враховувало тонких відмінностей у профілі ризику у пацієнтів на початковій стадії лікування, ні того факту, що деякі змінні невідомі при першій експозиції, ні дози фактора VIII, які використовуються під час інтенсивного лікування [7,11].

В Україні досліджень факторів ризику появи інгібіторів у хворих на гемофілію раніше не проводилося, тому метою цієї роботи було розроблення адекватної, зручної для застосування у практичній медицині прогностичної моделі щодо ймовірності появи інгібітора у хворих на гемофілію.

## Матеріали та методи

Дослідження проводили у 135 пацієнтів з гемофілією (74 – з гемофілією А, 61 – з гемофілією В), яких було поділено на дві групи: I група – пацієнти з постійним інгібітором (74 особи) та II група – пацієнти без інгібітора (61 особа).

Ми проаналізували 16 факторів, які, за даними багатьох дослідників [2–6, 8], впливають на підвищену схильність до розвитку інгібітора. Тип гемофільї (А чи В), тяжкість захворювання (тяжка, помірна, легка за рівнем фактора VIII/IX), вік пацієнта під час дослідження, вік, в якому було встановлено діагноз, спадковий характер захворювання (спадкова чи спорадична), обтяжений родинний анамнез за інгібітором; вік, коли вперше було введено антигемофільний препарат, тип лікування: профілактичне чи «за потреби», тип плазмового препарату за ступенем очищення: низького (кріопреципітат), проміжного та високого ступенів очищення, зміна типу препарату для лікування 1 епізоду кровотечі, інтенсив-



ність лікування (кількість ОД введення препаратів для лікування 1 епізоду кровотечі: > 5 днів лікування 1 епізоду кровотечі вважається інтенсивним лікуванням). Дозування препарату для 1 введення в МО/кг поділили на 4 категорії: < 20 МО/кг, 21–40 МО/кг, 41–69 МО/кг, 70–100 МО/кг. Значні та небезпечні для життя кровотечі та крововиливи ми поділили за локалізацією: черепно-мозкові (ЧМК), шлунково-кишкові (ШКК), ниркові, заочеревинні, гемофілійні псевдокісти різної локалізації (в/м'язові, в/кісткові). Хірургічні втручання, які проводилися у пацієнтів з гемофілією, ми поділили за двома ознаками: I – терміновістю (невідкладні та планові); II – розмірами (великі та малі). Малими операціями у хворих на гемофілію ми вважали хірургічні втручання, які не потребують загального знеболювання та замісної терапії препаратами факторів VIII/IX більше 5 днів. Гнійні ускладнення: гемофлегмони, гнійні артрити, нагноєні псевдопухлини, були віднесені до факторів ризику.

Для обґрунтування дослідження взаємозв'язку між різними факторами ризику та ймовірністю розвитку інгібітора ми використовували регресійні моделі дискретного вибору. Ця методологія широко використовується у подібних дослідженнях [1], оскільки дає можливість аналізувати співвідношення між ендогенною бінарною змінною й екзогенними факторами, які можуть бути бінарними, категоріальними, а також неперервними змінними, що набувають значень з певного інтервалу. Дослідження ґрунтуватиметься на використанні низки однофакторних регресійних моделей бінарного вибору, які виявляють окремі ефекти впливу кожного чинника на ймовірність розвитку інгібітора. Наступним кроком буде аналіз впливу факторів ризику на підставі оцінювання множинних логіт-регресій, які дають можливість дослідити ефекти та важливість кожного з чинників, враховуючи одночасність їх впливу.

Обґрунтування адекватності побудованих логіт-моделей проведене на підставі хі-квадрат-критерію, а значущість коефіцієнтів регресії – на підставі статистик Стьюдента і Вальда. Також обчислено теоретичні значення ймовірності розвитку інгібітора для кожного пацієнта і діапазони (95% довірчі інтервали) прогнозованого ризику розвитку інгібітора в

групі хворих зі значенням залежної змінної «ні» та в групі хворих зі значенням «так».

### Результати та їх обговорення

Результати оцінювання однофакторних логіт-моделей наведено в табл. 1. Усі фактори, за винятком віку, є категоріальними змінними, тому для відображення їх впливу в регресії включено відповідні фіктивні змінні для кожної категорії. Оцінені значення коефіцієнтів визначають граничні ефекти впливу кожного фактора на ймовірність розвитку інгібітора. Зокрема, коефіцієнт біля змінної віку є статистично значущим і негативним, але близьким до нуля, це свідчить про те, що збільшення віку на один рік призводить до зменшення ймовірності розвитку інгібітора на 0,9 %. Моделювання також виявляє, що у пацієнтів з гемофілією А ймовірність розвитку інгібіторів на 48 % вища, натомість такі фактори, як спадковий характер захворювання, тяжкість і тип лікування (профілактичне чи «за потреби») не є істотними чинниками впливу. «Інгібіторний» анамнез і вік, у якому був поставлений діагноз, мають додатний позитивний значущий ефект. Зокрема, позитивна історія інгібітора в сім'ї збільшує шанси його появи на 35 %, а кожен додатковий рік затримки встановлення діагнозу гемофілії зумовлює збільшення ймовірності розвитку інгібітора у пацієнтів нашої вибірки на 17 %. Три інші бінарні предиктори: кількість днів експозиції (ЕД) для лікування 1 епізоду кровотечі, застосування різного типу препаратів і наявність гнійних ускладнень – є позитивними та статистично значущими. Пацієнти, яким змінювали тип або вид препарату під час лікування одного епізоду кровотечі або впродовж короткого часу (1–3 місяці), мають на 53 % вищу ймовірність розвитку інгібіторів. Водночас пацієнти, які мали гнійні ускладнення, більш схильні до розвитку інгібітора – на 47 %. Крім того, якщо кількість ЕД/1 епізод перевищує 5 днів, то ймовірність розвитку інгібітора збільшується на 61 %.

Чотири інші фактори (ступінь очищення застосованих препаратів факторів згортання крові, тип хірургічних втручань за терміновістю, тип хірургічних втручань за об'ємом, доза фактора на одне введення) охоплюють більше ніж дві категорії, тому їх коефіцієнти необхідно інтерпретувати порівняно з базовою категорією. Зокрема, оцінене значення коефіцієнта біля змінної, що характеризує пацієнтів, які отримували препарати проміжного ступеня очищення, додатне, але не є статистично значущим. Такий результат свідчить про те, що ймовірності розвитку інгібітора



в цих пацієнтів та в пацієнтів, яким застосовували кріопреципітат, не відрізняються. Однак пацієнти, які отримували високоочищені препарати, мають на 28 % меншу ймовірність розвитку інгібітора порівняно з пацієнтами, які отримували

кріопреципітат. Пацієнти, яким проводили невідкладні хірургічні втручання, мають вищу приблизно на 40 % ймовірність розвитку інгібітора порівняно з пацієнтами, яким не проводили хірургічних втручань.

**Таблиця 1 – Результати оцінювання однофакторних логіт-моделей**

Фактор	Коефіцієнт	Фактор	Коефіцієнт
Вік	-0,009** (0,003)	ED/1 епізод	0,607** (0,070)
Гемофілія А	0,480** (0,094)	Зміна препарату	0,527** (0,075)
Спадковість	-0,102 (0,105)	Ступінь очищення (проміжний)	0,205 (0,106)
Тяжкість	0,109 (0,112)	Ступінь очищення (високоочищені)	-0,279** (0,094)
Інгібіторний анамнез	0,345** (0,087)	Гнійні ускладнення	0,465** (0,072)
Вік встановлення діагнозу	0,173* (0,084)	Черепно-мозкові	0,589** (0,125)
Тип лікування	0,130 (0,107)	Шлунково-кишкові	0,582** (0,102)
Хірургія (ургентна)	0,366** (0,095)	Макрогематурія	0,200 (0,178)
Хірургія (планова)	0,062 (0,103)	Заочеревинні	0,414** (0,1001)
Хірургія (мала)	0,443** (0,098)	Псевдокісти	0,381* (0,183)
Хірургія (велика)	0,101 (0,092)		
N	135		
<i>Примітка: середньоквадратична похибка зазначена в дужках; ***, **, * – статистична значущість на рівні 1, 5 і 10 %</i>			

Ще одним фактором, який впливає на появу інгібітора, є тип кровотечі, який має шість категорій (базовою категорією є відсутність кровотечі). Пацієнти, які одержували лікування з приводу ЧМК та ШКК, відповідно на 58 і 59 % більш схильні до розвитку інгібітора порівняно з пацієнтами, які не мали життєво небезпечних кровотеч. Цікаво, що пацієнти, які отримували лікування з приводу ниркової кровотечі (макрогематурії), нічим не відрізняються від пацієнтів без кровотечі, оскільки коефіцієнт є статистично незначущим. Водночас пацієнти із заочеревинними кровотечами та гемофілічними псевдопухлинами мають на 41 і 38 % вищу ймовірність розвитку

інгібітора порівняно з пацієнтами без кровотеч. На рисунку 1 зображено значення граничних ефектів впливу кожного з 5 типів кровотечі разом із межами 95 % довірчих інтервалів. Другий етап нашого дослідження охоплює багатовимірний логіст-аналіз. Для побудови багатовимірної моделі поетапно використано 1, 5 і 10 % рівні значущості. Відтак перша модель містить такі чинники: вік, зміну препаратів, ступінь очищення препаратів, гнійні ускладнення і кількість ED/1 епізод. За критерію значущості 5 % до моделі додається змінна, яка визначає тип хірургічних втручань (великі та малі операції), а також фактор позитивного «інгібіторного» анамнезу.

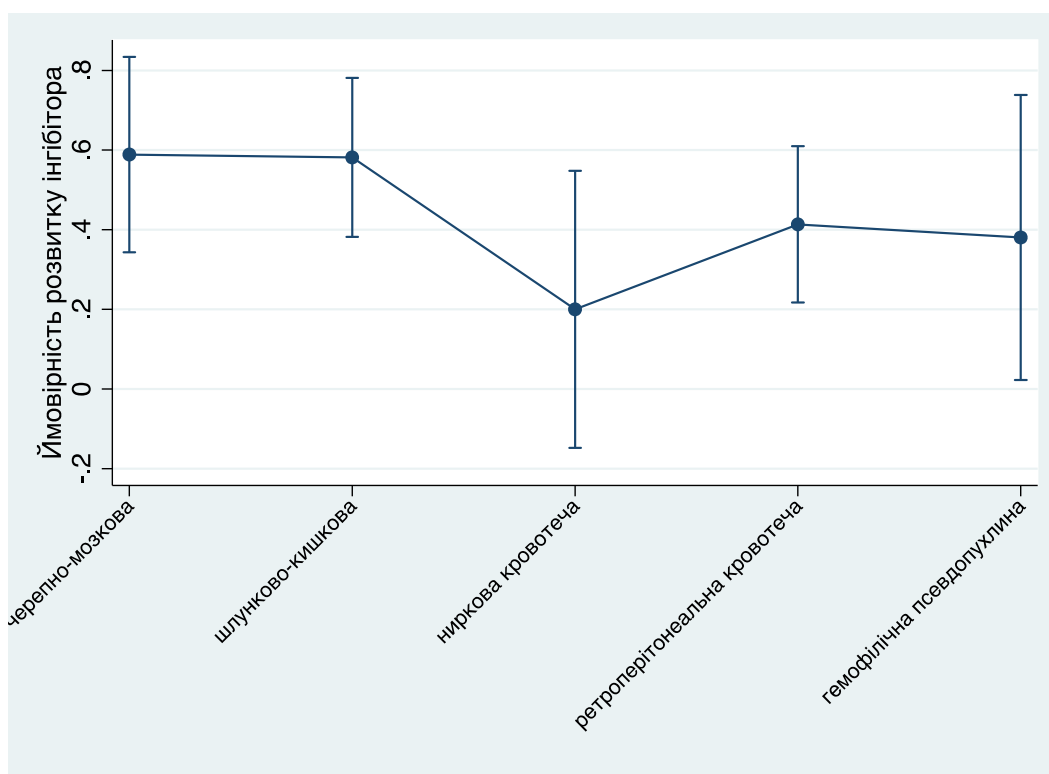


Рисунок 1 – Умовні граничні ефекти з 95 % довірчим інтервалом

Ураховуючи 10 % рівень значущості, модель додатково містить змінну, що характеризує наявність операції (невідкладні або планові). У таблиці 2 наведено граничні ефекти чинників, одержаних на підставі оцінювання відповідних множинних логіт-регресій. Цікаво, що за такого підходу фактори, які визначають тип гемофілії, вік діагностики та життєво небезпечні кровотечі, не є істотними чинниками впливу і не є частиною багатовимірної регресії. Найбільший ефект на ймовірність розвитку інгібітора виявляє такий показник, як кількість ED/1 епізод: якщо він збільшується, то ймовірність розвитку інгібіторів збільшується на 27 %.

Для пацієнтів, які змінювали тип та вид препаратів, ймовірність збільшується на 23 %. Ступінь очищення препаратів, вік і обсяг

хірургічного втручання є негативними та значущими, тоді як гнійні ускладнення і обтяжений «інгібіторний» анамнез зумовлюють збільшення ймовірності розвитку інгібітора на 21 і 12 % відповідно.

Розроблена багатовимірна логіт-модель дає можливість передбачати ймовірність розвитку інгібітора в пацієнта на підставі інформації про характерні для нього значення кожного фактора ризику. Наприклад, для пацієнта віком 25 років з обтяженим «інгібіторним» анамнезом, який одержав > 5 ОД/1 епізод препарат проміжного ступеню очищення, не змінював типу препарату під час лікування, переніс невелику хірургічну операцію, проте не мав гнійних ускладнень, згідно з нашою моделлю ймовірність розвитку інгібіторів становить 90 %.

Таблиця 2 – Результати множинних логіт-регресій

Фактор	Коефіцієнт	Фактор	Коефіцієнт
ED/1 епізод	0,274** (0,056)	Гнійні ускладнення	0,213** (0,052)
Зміна препарату	0,233** (0,047)	Хірургічні операції (за обсягом)	-0,181** (0,060)
Ступінь очищення препарату	-0,105** (0,022)	«Інгібіторний» анамнез	0,117* (0,054)
Вік	-0,004** (0,001)		

Примітка: середньоквадратична похибка зазначена в дужках;

\*\*\*, \*\*, \* – статистична значущість на рівні 1, 5 і 10 %



**Висновки**

1. Застосування методу прогнозування на основі множинних логіт-регресій дозволяє ідентифікувати пацієнтів із високим ризиком розвитку інгібітора і передбачати його появу.

2. За нашою моделлю найбільше впливають на ймовірність розвитку інгібітора чинники, пов'язані з лікуванням, а саме інтенсивність замісної трансфузійної терапії (кількість ED/1 епізод), зміна типу та виду препаратів під час лікування одного епізоду. Ступінь очищення препаратів, вік і розмір хірургічного втручання є негативними та значущими, тоді як гнійні ускладнення і обтяже-

ний «інгібіторний» анамнез зумовлюють збільшення ймовірності розвитку інгібітора на 21 і 12 % відповідно.

3. Враховуючи одержані результати, зменшення частоти розвитку інгібітора можна досягнути шляхом зміни підходів до лікування пацієнтів з гемофілією, враховуючи потенційні ризики, а саме: зменшення інтенсивності лікування одного епізоду, використання однотипних високоочищених препаратів у кожного пацієнта, особливо в дітей та осіб молодого віку, уникнення необґрунтованих хірургічних операцій та гнійних ускладнень.

**References (список літератури)**

1. Astermark J, Santagostino E, Keith Hoots W. Clinical issues in inhibitors. *Haemophilia*. 2010;16:54–60.
2. Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Holme PA, Karafoulidou A, Lopez-Fernandez MF, Reipert BM, Rocino A, Schiavoni M, von Depka M, Windyga J, Fijnvandraat K. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia*. 2010;16:747–766.
3. Eckhardt CL, van der Bom JG, van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW, Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost*. 2011;9:1948–1958.
4. Gouw SC, van der Bom JG, van den Berg MH. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007;109:4648–4654.
5. Gouw SC, van den Berg HM. The multifactorial etiology of inhibitor development in hemophilia: genetics and environment. *Semin Thromb Hemost*. 2009;35:723–734.
6. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, PedNet and RODIN Study Group. Factor FVIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med*. 2013;368:231–239.
7. Hashemi SM, Fischer K, Moons KGM, Van den Berg HM. On behalf of the PedNet Study Group. Improved prediction of inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2015; 21:227–233.
8. Iorio A, Puccetti P, Makris M. Clotting factor concentrate switching and inhibitor development in hemophilia A. *Blood*. 2012;120:720–727.
9. Mariani G, Kroner B. Immune tolerance in hemophilia with factor VIII inhibitors: predictors of success. *Haematologica*. 2001;86:1186–1193.
10. Pratt KP. Inhibitory antibodies in hemophilia A. *Curr Opin Hematol*. 2012;19:399–405.
11. Ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, Santagostino E, Yuste VJ, van den Berg HM, van der Bom JG, on behalf of the CANAL Study Group. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: a tool for clinical practice. *J Thromb Haemost* 2008;6: 2048–54.

(received 23.12.2015, published online 28.03.2016)

(одержано 23.12.2015, опубліковано 28.03.2016)

