

Е.Н. Никитин, А.К.Щербаков, М.Б.Костылева, Н.И Рыкова, А.А.Ворсин
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕМОФИЛИЙ И БОЛЕЗНИ
ВИЛЛЕБРАНДА У НАСЕЛЕНИЯ УДМУРТСКОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ» БУЗ
УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР»

Актуальность. Гемофилия и болезнь Виллебранда являются наиболее распространенными наследственными геморрагическими диатезами и остаются одной из важных медико-социальных проблем современной гематологии. Особенности клинического течения этих заболеваний значительно снижают качество жизни пациентов и зачастую могут угрожать жизни больных, а развивающиеся осложнения в ряде случаев приводят к ранней стойкой утрате трудоспособности больных. На сегодняшний день актуальна проблема ранней диагностики этих заболеваний, постановки на диспансерный учет у врача-гематолога и проведения адекватного лечения. Несвоевременная диагностика и оказание специализированной помощи больным гемофилией и болезнью Виллебранда существенно ухудшают течение и прогноз этих заболеваний [2,5-8].

Цель исследования – анализ эпидемиологических аспектов гемофилий и болезни Виллебранда у населения Удмуртской Республики (УР).

Материалы и методы. Изучение эпидемиологии гемофилии и болезни Виллебранда в УР осуществлялось по обращаемости больных в гематологический центр БУЗ УР «Первая республиканская клиническая больница МЗ УР» за 2007-2012г.г. Основным объектом исследования служили больные с геморрагическим синдромом всех возрастов, а также родственники выявленных больных. Диагноз указанных наследственных геморрагических диатезов верифицировали на основании геморрагического анамнеза, клинической картины, исследования показателей коагулограммы: время кровотечения (по Айви), количество тромбоцитов, адгезия и агрегация (с ристомицином, АДФ, коллагеном, адреналином) тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, фибриноген, прокагулянтная активность факторов VIII, IX, XI, ристоцетин-кофакторная активность фактора Виллебранда. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Excel и BioStat (2009).

Результаты и обсуждение. В Удмуртской Республике, средняя численность населения которой за время наблюдения за больными составляла 1525511 человек (из них 699449 мужчин) [3], зарегистрировано (состоит на учете у гематологов) к концу 2012 года 14 больных болезнью Виллебранда и 103 – гемофилией (гемофилией А - 85 человек и гемофилией В – 18), процентное соотношение которых представлено на рис.1. Болезнь Виллебранда без установления типов и подтипов выявлена у 5 мужчин (35,71%) и у 9 женщин (64,29%) в соотношении 0,6:1. Гемофилия А встречалась в 4,7 раза чаще, чем гемофилия В. У 75,73% больных

гемофилией А и В диагноз был установлен в возрасте до 10 лет, а у 50,0% больных болезнью Виллебранда – до 15 лет.

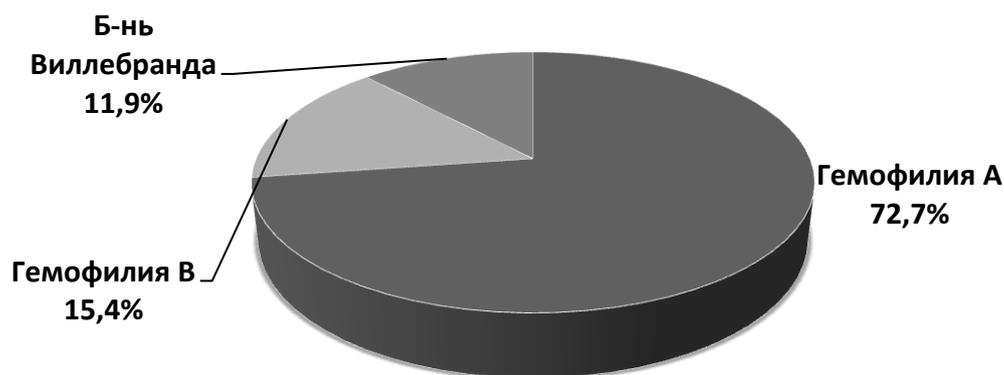


Рис.1. Структура больных гемофилией А и В и болезнью Виллебранда в Удмуртской Республике.

В популяциях большинства стран гемофилия А встречается в одном случае на каждые 10 тысяч мужского населения, а гемофилия В – в 1 случае на 30-50 тысяч мужчин [4]. В соответствии с этими «нормативными» данными, количество больных гемофилией А и В в Удмуртской Республике с численностью мужского населения 699,449 тысяч человек вероятно могло составлять 70 и 23-14 человек, соответственно, а фактически количество выявленных больных оказалось 85 и 18 чел. Частота случаев выявляемости последних при перерасчете, соответственно, на 10 тысяч и 50 тысяч мужчин, составила 1,22 и 1,29, что практически не отличалось от данных литературы. В Санкт-Петербурге, например, гемофилия А регистрируется в 1,2 случаях на 10 тысяч мужского населения, гемофилия В – 1,3 случае на 50 тысяч [1]. В Москве среднегодовой показатель заболеваемости гемофилией А и гемофилией В, рассчитанный на 10000 мальчиков, составил, соответственно, $1,59 \pm 0,12$ и $0,39 \pm 0,065$ [7]. В Швеции гемофилия А и В встречаются с частотой 1,6 случая на 10 тысяч мужского населения [5].

Представлял интерес изучение динамики уровня заболеваемости гемофилией на 10 тысяч мужского населения за исследуемый 6-летний период. Результаты представлены на рис.2, которые свидетельствуют об общей тенденции к росту частоты гемофилии в мужской популяции УР.

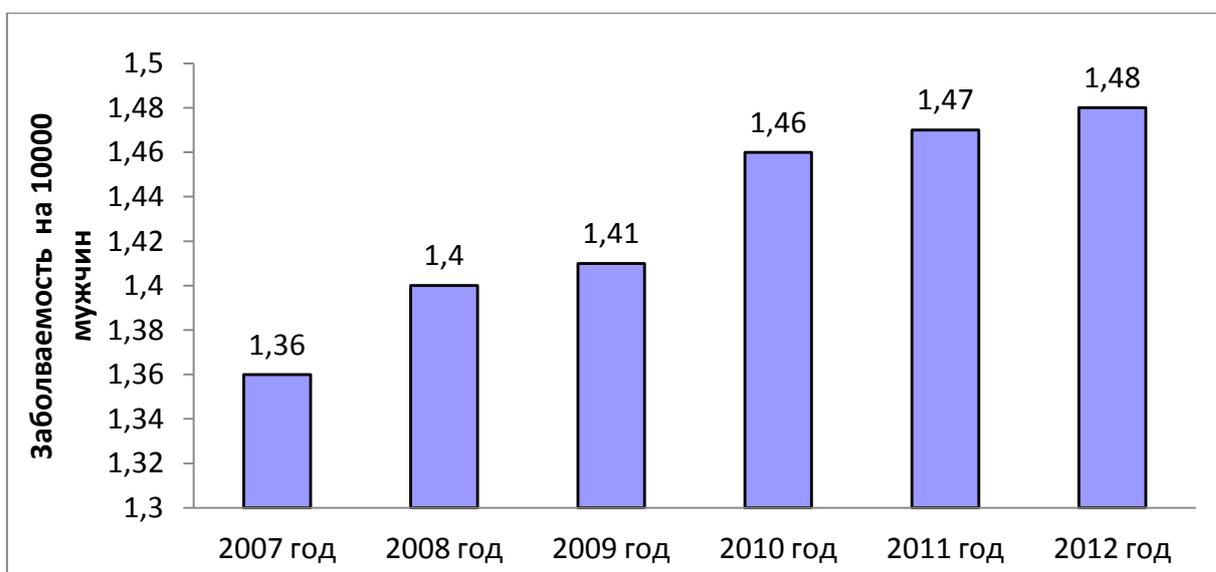


Рис.2. Уровень заболеваемости гемофилией в УР (на 10 тысяч мужского населения).

Среднегодовой уровень заболеваемости гемофилией составил 1,43 на 10 тысяч мужского населения. Этот показатель неоднородный по территории УР и зависел от плотности населения (в частности, от численности мужского населения). Если рассматривать распространенность гемофилии отдельно в городе Ижевске и среди районов республики, то она составляла 1,63 и 1,2 на 10000 мужчин, соответственно. Показатели уровня заболеваемости гемофилией в УР рассматриваются как средние при сопоставлении с литературными данными [1,5,7].

Согласно мировой статистике, болезнь Виллебранда встречается с частотой у 1 человека из 100 [2,4]. Расчетное и фактическое количество выявленных пациентов с болезнью Виллебранда в УР составило, соответственно, 15155 и 14 человек. Распространенность болезни Виллебранда в целом составила 0,15 на 100000 человек, в г. Ижевске - 0,18, а в регионах УР - 0,13. Отмечается низкая выявляемость болезни Виллебранда, что можно объяснить, очевидно, преобладанием легких и бессимптомных форм в структуре данных заболеваний, и, соответственно, низкой обращаемостью населения, а также сложностью диагностики [2,6].

В зависимости от уровня прокагулянтной активности дефицитных факторов VIII и IX выделяют три степени тяжести гемофилии: тяжелую форму при активности факторов менее 2%, среднетяжелую - 2-5%, легкую - более 5% [6]. В таблице 1 представлено распределение больных гемофилией по степеням тяжести, полученное по результатам исследования у них уровня активности факторов VIII и IX.

Таблица 1 - Содержание факторов VIII и IX в плазме больных гемофилией в зависимости от тяжести заболевания

Тяжесть гемофилии	Число больных (n)	Число больных (%)	Активность факторов VIII и IX ($M \pm m, \%$)	Пределы колебаний ф. VIII и IX (min – max,%)
Легкая форма	43	41,75	$18,90 \pm 1,9^*$	6 - 47
Среднетяжелая форма	40	38,84	$3,26 \pm 0,15^{*,**}$	2 - 5
Тяжелая форма	20	19,42	$1,18 \pm 0,07^{*,**}$	0,8 - 1,9
Все больные	103	100	$9,3 \pm 1,12 \%$	0,8 - 47

Примечания: * – достоверность показателей больных легкой формой гемофилии по сравнению с показателями больных среднетяжелой и тяжелой гемофилией; ** - достоверность показателей больных гемофилией среднетяжелой и тяжелой форм.

Из таблицы 1 следует, что соотношение между тяжелой и легкой формами гемофилии увеличено в сторону последней и составило 19,42% и 41,75%, соответственно. Высокая частота легких форм гемофилий может быть объяснена с улучшением диагностических возможностей заболевания.

Возрастной состав больных гемофилией А и В и болезнью Виллебранда показан на рис.3, из которого видно, что основная масса таких пациентов (97,44%) - люди трудоспособного возраста, что подтверждает особую важность профилактических мероприятий для предотвращения осложнений этих заболеваний, инвалидизации больных и сохранения их способности к труду. Средний возраст больных гемофилией оказался достоверно ($P < 0,05$) меньше, чем у пациентов с болезнью Виллебранда и составлял, соответственно, $28,5 \pm 1,6$ и $45,3 \pm 4,40$ лет, что косвенно может свидетельствовать о большем влиянии гемофилии на качество и, возможно, продолжительность жизни пациентов, по сравнению с болезнью Виллебранда. Определяющее значение при этом имеет тяжесть гемофилии и это утверждение демонстрирует снижение среднего возраста больных при утяжелении заболевания. При легкой форме гемофилии средний возраст больных составил $30,85 \pm 2,3$ лет, при среднетяжелой - $26,1 \pm 2,3$ лет, а при тяжелой - $22,95 \pm 3,18$ лет. Таким образом, тяжелая степень недостаточности факторов свертывания VIII/IX способствовала снижению среднего возраста мужчин в этой группе в среднем на 8 лет ($P < 0,05$).

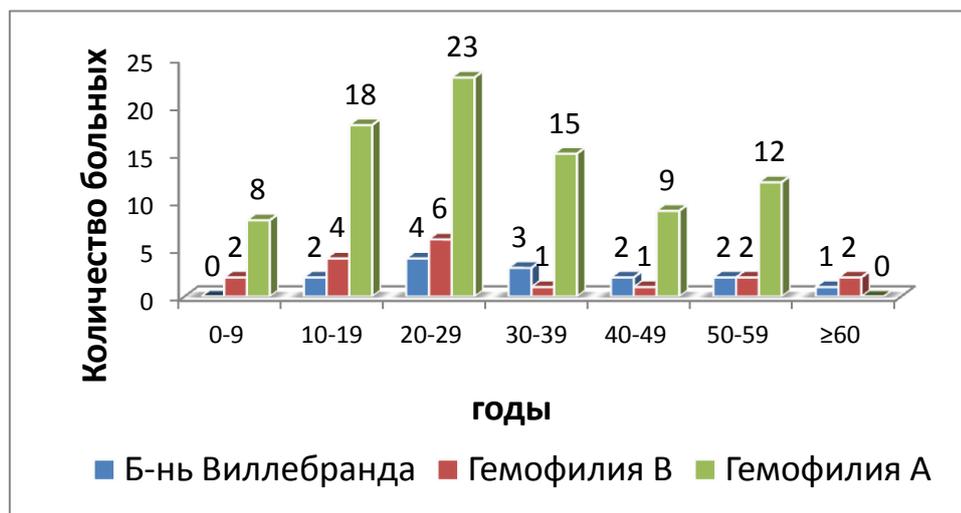


Рис.3. Возрастной состав больных гемофилией и болезнью Виллебранда.

Шестьдесят один больной гемофилией имеет группу инвалидности, что составляет 59,22%, у остальных 40,78% больных с легким течением заболевания степень утраты трудоспособности не установлена. У 32 пациентов (31,07%) выявлен хронический вирусный гепатит В, а у 27 (26,21%) - хронический вирусный гепатит С, у одного из которых – в сочетании с хроническим вирусным гепатитом В и ВИЧ-инфекцией. Лечение всех больных гемофилией и болезнью Виллебранда осуществляется с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания, степени тяжести, наличия осложнений, следуя рекомендациям Протокола ведения больных гемофилией [4]. Все пациенты информированы о необходимости домашнего (профилактического или по требованию) лечения, об образе жизни, режиме труда и отдыха, которые им нужно соблюдать.

Заместительная терапия гемофилии А осуществляется препаратами фактора свертывания крови VIII: Гемофил М, Коэйт – ДВИ, Гемоктин СДТ, Когенэйт и др. Дозировка и кратность введения препарата подбираются индивидуально. Профилактическое лечение проводится в дозе по 25 МЕ/кг однократно 3 раза в неделю, лечение по требованию – в зависимости от конкретной ситуации. Заместительная терапия гемофилии В проводится препаратами IX фактора свертывания крови: Агемфил В, Иммунин и др. Профилактическое лечение осуществляется в индивидуальной дозировке (по 25 МЕ/кг), как правило, 2 раза в неделю; лечение по требованию – в зависимости от клинической ситуации. У трех пациентов с гемофилией А обнаружен ингибитор к VIII фактору свертывания крови. Уровень ингибитора этих пациентов составил соответственно 2,15, 9,25 и 18,6 БЕ. Все трое пациентов с ингибиторной формой гемофилии получают лечение препаратом Коагил-VII и Эптаког – альфа (активированный).

Гемостатическая терапия при болезни Виллебранда проводится препаратами фактора свертывания крови VIII, содержащими фактор Виллебранда (Иммунат), а также транексамовой кислотой (транексам). В случаях осложнения геморрагических диатезов хронической

железодефицитной анемией последняя купируется назначением препаратов железа (ферро-фольгамма).

Выводы

1. Распространенность гемофилии А и В в Удмуртской Республике составляет 1,22 и 1,29, соответственно, на 10 тысяч и 50 тысяч жителей мужского пола. Среднегодовой уровень заболеваемости гемофилией составляет 1,43 на 10 тысяч мужского населения. Показатели уровня заболеваемости гемофилией в УР рассматриваются как средние при сопоставлении с литературными данными.

2. Соотношение между тяжелой и легкой формами гемофилии увеличено в сторону последней и составило 19,42% и 41,75%, соответственно. Высокая частота легких форм гемофилий может быть объяснена с улучшением диагностических возможностей заболевания.

3. Болезнь Виллебранда в Удмуртской Республике встречается с частотой 0,15 на 100000 населения. Отмечается низкая выявляемость болезни Виллебранда, что связано, вероятно, с преобладанием легких и бессимптомных форм в структуре данного заболевания, и, соответственно, низкой обращаемостью населения, а также сложностью диагностики.

Список литературы

1. Андреева Т.А. Гемофилия // Гематология: Новейший справочник / Под общ. ред. К. М. Абдулкадырова.- М.: Изд-во Эксмо; СПб.: Изд-во Сова, 2004. – С. 373-389.
2. Андреева, Т.А. Состояние специализированной помощи детям и взрослым с болезнью Виллебранда в РФ (по данным анкетирования главных гематологов) / Т.А.Андреева, Н.И.Климова, И.С.Тарасова, Д.Б.Лаврухин, В.М.Чернов // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.-2013.-Т.12, № 1.-С.5-12.
3. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Удмуртской Республики в 2012 году. - Ижевск: РМИАЦ МЗ УР. – 512 с.
4. Национальные стандарты Российской Федерации. Протоколы ведения больных: Болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1 -2008), Гемофилия (ГОСТ Р52600.3 – 2008).- М.:Ньюдиамед, 2009. – 197с.
5. Нильссон, И.М. Гемофилия / под ред. Л.П.Папаян; пер. с англ.-СПб. Синтез-Полиграф, 1999. –101с.
6. Руководство по гематологии: в 3 т. Т.3 / Ю.Н.Андреев [и др]; под ред. А.И.Воробьева. – 3-е изд., перераб. и доп. - М.: Ньюдиамед, 2005. – 416с.
7. Чернов, В.М. Актуальные проблемы гемофилии в исследованиях российских ученых (аналитический обзор литературы) / В.М. Чернов, А.Г Румянцев // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.- 2008.- Т. 7, №1.- С. 5-16.
8. Vajwa, N. Cumulative analysis of inhibitor formation in patients with haemophilia A treated with sucrose-formulated recombinant factor VIII / N. Vajwa, M.M. Enriquez, E. Gorina, G. Lemm // Haemophilia.- 2009.-Vol.15, №2. – P.597–600.