



Кабаева Е.Н.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Эпидемиология гемофилии и организация медицинской помощи пациентам с гемофилией в Республике Беларусь

Подана: 23.02.2022

Принята: 02.03.2022

Контакты: kate_kabaeva@mail.ru

Резюме

Гемофилия является орфанным заболеванием с частотой встречаемости 1:10 000 лиц мужского пола или 5–6:100 000 населения и представляет собой наследственную коагулопатию, сцепленную с X-хромосомой, обусловленную дефицитом фактора свертывания (ФСК) крови VIII (гемофилия А) или IX (гемофилия В), характеризуется нарушением свертываемости крови и склонностью к развитию кровотечений (в том числе жизнеугрожающих) спонтанного и/или травматического характера. В статье представлены основные данные статистики в зависимости от тяжести и формы гемофилии, наличия ингибиторов и распределение по областям Республики Беларусь.

Ключевые слова: гемофилия, эпидемиология, степень тяжести, область, Республика Беларусь, препараты фактора свертывания крови

Kabaeva E.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Epidemiology of Hemophilia and Organization of Medical Care for Patients with Hemophilia in the Republic of Belarus

Submitted: 23.02.2022

Accepted: 02.03.2022

Contacts: kate_kabaeva@mail.ru

Abstract

Hemophilia is an orphan disease with an incidence of 1:10 000 in males or 5–6:100 000 in general population, and presents an inherited coagulopathy linked to the X chromosome, caused by a deficiency of coagulation factor VIII (hemophilia A) or IX (hemophilia B) characterized by a bleeding disorder and a tendency to develop bleeding (including life-threatening) of a spontaneous and/or traumatic nature. The article presents the



basic statistical data depending on the severity and form of hemophilia, the presence of inhibitors and distribution by regions of the Republic of Belarus.

Keywords: hemophilia, epidemiology, severity, region, Republic of Belarus, blood coagulation factor preparations

Основными клиническими проявлениями гемофилии являются кровотечения в суставы, мышцы, внутренние органы, головной мозг. Чаще всего у пациентов поражаются суставы, поскольку в результате повторных гемартрозов формируется деформирующая артропатия, развивается хронический болевой синдром, возникают контрактуры, атрофия мышц. В результате сдавления мягких тканей гематомами формируется компартмент-синдром (сдавления) и неврологические нарушения. У взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии, которым не проводилась первичная профилактика кровотечений в детском возрасте, как правило, имеется поражение опорно-двигательного аппарата по типу вторичных артрозов 3–4-й степени, что является причиной инвалидности и социальной дезадаптации. Первичная профилактика – регулярно продолжающееся лечение, которое начинают у детей в возрасте 1–2 лет, ранее не имевших кровоизлияний в суставы, или после первого внутрисуставного кровоизлияния.

В Республике Беларусь, согласно данным Республиканского регистра коагулопатий на 17.02.2022, зарегистрировано 904 пациента с коагулопатиями, из них 512 пациентов с гемофилией А (387 взрослых и 125 детей), 123 пациента с гемофилией В

Таблица 1

Распределение пациентов с гемофилией А в Республике Беларусь по степени тяжести

Table 1

Distribution of patients with hemophilia A in the Republic of Belarus by disease severity

	Тяжелая				Средней тяжести				Легкая				Все степени тяжести			
	Взрослые		Дети		Взрослые		Дети		Взрослые		Дети		Взрослые		Дети	
	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.
Всего	189	34	92	7	77	2	7	0	121	0	26	0	387	36	125	7

Таблица 2

Распределение пациентов с гемофилией В в Республике Беларусь по степени тяжести

Table 2

Distribution of patients with hemophilia B in the Republic of Belarus by disease severity

	Тяжелая				Средней тяжести				Легкая				Все степени тяжести			
	Взрослые		Дети		Взрослые		Дети		Взрослые		Дети		Взрослые		Дети	
	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.	Всего	Ингиб.
Всего	40	3	20	1	24	0	3	0	31	0	5	0	95	3	28	1

Таблица 3
Распределение пациентов с коагулопатиями по областям Республики Беларусь
Table 3
Distribution of patients with coagulopathies by regions of the Republic of Belarus

Область	Нозологические формы										
	Гемофилия А			Гемофилия В			Дефицит XI фактора	Болезнь Виллебранда	Дефицит VII фактора	Дефицит других факторов	Все нозологии
	Всего	Тяж.	Ингиб.	Всего	Тяж.	Ингиб.					
Брестская	70	21	3	19	11	0	1	36	1	12	138
Витебская	86	41	11	6	4	0	4	6	0	0	102
Гомельская	71	45	8	17	9	0	3	26	0	0	117
Гродненская	68	34	9	20	2	0	5	20	0	1	114
Могилевская	52	30	2	17	9	0	2	32	1	7	111
Минская	78	48	8	23	12	0	3	30	5	0	139
Минск	87	63	8	21	13	4	8	55	12	0	183
Всего	512	281	43	123	60	4	25	205	19	20	904

(95 взрослых и 28 детей), 205 пациентов с болезнью Виллебранда, 19 пациентов с дефицитом VII фактора свертывания крови (ФСК) (гипопротромбинемия), 25 пациентов с дефицитом XI фактора свертывания крови и 20 пациентов с другими редкими нарушениями свертывания крови (дефицит V, X, XII, II, I факторов свертывания крови). Среди взрослых пациентов с гемофилией А тяжелую форму заболевания (активность фактора свертывания VIII или IX <1%) имеют 189 человек (55,3%), с гемофилией В – 60 человек (49,2%), а среди детей тяжелую форму гемофилии А имеют 92 ребенка, у 20 детей – тяжелая форма гемофилии В. Среди взрослых пациентов с тяжелой формой гемофилии А ингибиторная форма установлена у 34 человек (18,1%), также она установлена у 7 пациентов детского возраста; среди пациентов с тяжелой

Таблица 4
Заболеваемость наследственными коагулопатиями на 100 000 населения Республики Беларусь по областям
Table 4
Incidence of hereditary coagulopathies per 100 000 population of the Republic of Belarus by region

Область РБ	Численность населения	Нозологическая форма			
		Гемофилия А	Гемофилия В	Дефицит XI фактора (гемофилия С)	Болезнь Виллебранда
Брестская	1 338 044	5,08	1,4	0,07	2,6
Витебская	1 120 364	7,5	0,6	0,35	0,6
Гомельская	1 375 286	5,2	1,2	0,21	1,9
Гродненская	1 017 976	6,6	1,9	0,5	1,9
Минск	2 009 786	4,3	1,4	0,4	0,6
Минская	1 473 346	5,02	1,9	0,2	0,3
Могилевская	1 014 843	4,6	1,5	0,2	1,9
Всего	9 349 645	5,3	1,3	0,27	2,09



формой гемофилии В ингибиторная форма установлена у 4 пациентов (6,9%), из них трое взрослых и один пациент детского возраста. Распределение пациентов по областям Республики Беларусь по возрасту и тяжести заболевания представлено для гемофилии А в табл. 1, для гемофилии В – в табл. 2, все наследственные коагулопатии – в табл. 3. Таким образом, заболеваемость гемофилией А на 100 000 населения составила 5,33 случая (население Республики Беларусь по данным на 1 января 2021 г. – 9 349 645 человек), гемофилией В – 1,3 случая, дефицит XI фактора составляет 0,27 случая, болезнь Виллебранда – 2,09, дефицит VII фактора свертывания крови (гипопроконвертинемия) – 0,2. Распространенность всех коагулопатий составляет 9,3 случая на 100 000 населения в Республике Беларусь.

Заболеваемость коагулопатиями на 100 000 населения распределена по областям Беларуси и представлена в табл. 4.

Принципы лечения гемофилии

Основным методом лечения является внутривенная заместительная терапия препаратами дефицитного ФСК. Стоимость такого лечения достаточно высока. При стоимости 1 МЕ плазматического фактора свертывания 0,064 € в расчете на одно введение 20 МЕ/кг взрослому человеку весом 70 кг потребуется 1400 МЕ, что составит 89,6 €. Так, гемофилия по затратам на лечение занимает 3-е место после заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета [1, 3, 11]. Существуют следующие виды лечения гемофилии [1, 3, 5]: профилактическое, лечение «по требованию» (введение концентрата ФСК по факту возникновения кровотечения с целью его остановки) и домашнее лечение (введение концентрата ФСК в амбулаторных условиях в целях профилактики кровотечения или по требованию). При домашнем режиме лечения концентрат ФСК выдают пациенту на руки и вводят (в т. ч. и самостоятельно вводит пациент) как можно раньше при состоявшемся или угрожающем кровотечении.

Ключом к успешному лечению тяжелой формы гемофилии является профилактический режим лечения, при котором проводят регулярное введение концентрата ФСК для поддержания уровня остаточной коагуляционной активности дефицитного ФСК VIII/IX в плазме крови пациента не менее 2,1% (0,021 МЕ/мл), определенного перед очередным введением. Профилактический режим начал применяться в Швеции, Великобритании, Канаде с 1970 г. [1, 3]. В нашей стране с 2003 г. его осуществляют детям с тяжелой формой гемофилии А и В с возраста 2 лет в РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии, и данное лечение продолжается во взрослом возрасте.

Согласно рекомендациям Всемирной ассоциации гемофилии 2020 г. 3-го издания, рекомендуемый уровень остаточной коагуляционной активности следует поддерживать в диапазоне 3–5% [5]. Целью профилактического лечения является предупреждение возникновения кровотечения, повышение качества жизни пациента, сопоставимого с таковым у лиц без гемофилии.

Режим лечения «по требованию» предполагает парентеральное введение концентрата дефицитного ФСК по факту возникновения кровотечения с целью его остановки (когда кровотечение уже состоялось) и является самым неэффективным в отношении профилактики кровотечений и поражения суставов. До недавнего времени это был основной режим лечения на территории нашей страны.

Таблица 5

Уровень потребления коагуляционного фактора свертывания крови VIII, ME на душу населения [5, 10]

Table 5

Level of blood coagulation factor VIII uptake, IU per capita [5, 10]

	2017	2018	2019	2020
Беларусь	3,73*	3,82	3,17	4,47
Польша	6,69	7,32	8,13	8,53
Литва	6,70	7,92	10,10	11,37
Латвия	4,24	4,42	4,52	5,05
Россия	6,89	8,25	6,68	6,12
Венгрия	12,75	14,79	13,14	12,99
Швеция	10,07	10,13	9,90	9,69
Ирландия	10,91	10,75	11,10	7,97

Примечание: * результаты государственных закупок фактора VIII в 2017 г.

Таблица 6

Уровень потребления коагуляционного фактора свертывания крови IX, ME на душу населения [5, 10]

Table 6

Level of blood coagulation factor IX uptake, IU per capita [5, 10]

	2017	2018	2019	2020
Беларусь	0,49*	0,55	0,38*	0,57*
Польша	2,19	1,00	1,18	1,18
Литва	1,33	1,65	3,76	3,86
Латвия	0,37	0,49	0,48	0,38
Россия	0,78	1,05	0,67	1,95
Венгрия	Нет данных	0,61	0,82	1,04
Швеция	2,03	2,23	1,74	1,62
Ирландия	2,43	2,32	2,19	1,89

Примечание: * результаты государственных закупок фактора IX в 2017–2020 гг.

В Республике Беларусь до 2013 г. для домашнего лечения на руки выдавали только 2500 ME VIII фактора свертывания крови в квартал. В 2013 г. подписан приказ о дальнейшем совершенствовании помощи пациентам с гемофилией А и В, объем фактора для домашнего лечения пациентам с гемофилией был увеличен до 10 000 ME в квартал, была введена первичная профилактика у детей. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 1232 утверждена инструкция о назначении и проведении вторичной профилактики геморрагических проявлений у детей до 18 лет с гемофилией А и В. Также была расширена группа пациентов, находящихся на первичной профилактике (до 7 лет включительно). Утверждены протоколы реабилитации, согласно которым, кроме врача-гематолога и реабилитолога, к лечению пациентов с гемофилией подключились врачи-специалисты смежных специальностей. Появились возможности проведения психологического тестирования, необходимого рентгенологического обследования, физиотерапевтического воздействия.



На совместном заседании Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) на тему «Медицинское обслуживание в развивающихся странах», состоявшемся в Женеве в 1997 г., ключевым приоритетом была признана необходимость создания общегосударственных реестров людей с гемофилией: «Чтобы обеспечить надлежащее планирование и развитие медицинского обслуживания, создание общегосударственных реестров людей с гемофилией является важнейшей задачей. Поэтому мы рекомендуем, чтобы приоритет был отдан выявлению и диагностике больных людей и их семей и единой регистрации людей с гемофилией и заболеваниями, которые с нею связаны» [2]. Наличие общегосударственных реестров пациентов дает возможность сравнивать данные разных стран и может оказать существенную помощь при обращении к правительству об улучшении медицинского обслуживания. С 1998 г. ВФГ собирала и ежегодно издавала такие данные. Обзоры ВФГ «Annual Global Survey» иллюстрируют общую ситуацию с гемофилией в мире в целом и содержат примеры достижений, полученных при ограниченных средствах, которые вдохновляют другие страны попытаться сделать то же самое. Наличие общегосударственных реестров пациентов помогает определять эффективность программ здравоохранения. Ежегодно наш Республиканский гемофилический центр лечения пациентов с гемофилией также принимал участие в международном опросе «Annual Global Survey». Основным показателем в оценке уровня помощи пациентам с гемофилией – потребление фактора свертывания на душу населения. По данным ВФГ («Annual Global Survey») за 2020 г. [5, 10], уровень потребления на душу населения фактора VIII в соседних странах Европы имеет тенденцию к неуклонному повышению. Референтными странами для Беларуси являются Польша, Литва, Латвия, Россия. Лидерами по обеспеченности пациентов с гемофилией А фактором свертывания крови VIII являлись Венгрия, Швеция, Ирландия, где уровень потребления превышал 10 МЕ на душу населения в год. По рекомендации WFH, минимальный уровень потребления концентрата фактора VIII в любой стране должен составлять не менее 4 МЕ на душу населения, фактора IX – не менее 0,5 МЕ на душу населения.

В течение последних 20 лет наблюдалось увеличение потребляемого ФСК VIII и IX (в расчете на душу населения) в Республике Беларусь, что, несомненно, привело к улучшению состояния пациентов с гемофилией и позволило снизить частоту госпитализаций. Однако важной задачей является дальнейшее улучшение обеспечения концентратами факторов свертывания и достижение рекомендуемых Всемирной федерацией гемофилии уровней потребления факторов свертывания крови на душу населения (фактор VIII – 4,00 МЕ на душу населения, фактор IX – 0,5 МЕ на душу населения).

В настоящее время в Республике Беларусь все пациенты с тяжелой формой гемофилии старше 18 лет получают концентрат ФСК VIII/IX для домашнего лечения: не менее 10 000 МЕ в квартал для неработающих пациентов, 20 000–30 000 МЕ в квартал для работающих пациентов с учетом тяжести клинических проявлений заболевания.

Снижение обращаемости в стационары пациентов с гемофилией обусловлено изменением в обеспечении антигемофильными препаратами в амбулаторных условиях (увеличение количества препарата свертывания для домашнего лечения). Дальнейшая работа по улучшению обеспеченности концентратами факторов VIII и IX, внедрению программ профилактики и индукции иммунной толерантности (ИИТ)

у пациентов всех возрастов, улучшение доступа к хирургической помощи и протезированию позволят улучшить данные показатели.

Вторым важным фактором успешного лечения гемофилии является создание команды специалистов, владеющих навыками лечения и реабилитации пациентов с данной патологией.

К 2021 г. в Республике Беларусь было проведено 42 операции тотального эндопротезирования суставов у взрослых пациентов с гемофилией на базе РНПЦ травматологии и ортопедии, из них 6 операций эндопротезирования тазобедренного сустава и 36 операций эндопротезирования коленного сустава. Средний возраст пациентов – 35,4 года. У всех прооперированных пациентов значительно увеличилась дистанция пешей прогулки, увеличилась толерантность к физической нагрузке, все прооперированные пациенты отказались от использования вспомогательных средств для ходьбы (палки, костыли). Трудовой анамнез у прооперированных пациентов не изменился, из 36 пациентов трудовая активность сохраняется у 21 человека. Улучшение ортопедического статуса после оперативного вмешательства позволило 2 пациентам создать семью.

После изучения подходов к организации помощи пациентам с гемофилией, рекомендованных Всемирной федерацией гемофилии на примере аналогичных центров в других странах, в Республике Беларусь создан Республиканский гемофилический центр, который официально функционирует с 2008 г.

Функционирование Республиканского гемофилического центра планируется в Республиканском кабинете гемостазиопатий на базе ГУ «МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», где будут проводиться клиничко-лабораторное обследование, диспансерное наблюдение, консультация и мониторинг пациентов с гемостазиопатиями с организационно-методическим сопровождением сотрудников кафедры БелМАПО.

Приоритеты работы Республиканского кабинета патологии гемостаза в отношении пациентов с гемофилией будут включать следующие аспекты:

1. Сбор данных о пациентах с наследственными коагулопатиями и ведение Республиканского регистра. Данный регистр создан в 2008–2010 гг. по итогам задачи НИР «Разработать и внедрить информационно-аналитические и лечебные мероприятия для больных коагулопатиями на основе республиканского регистра больных с гемофилией». Работа с регистром включает в себя ведение электронных историй болезни, анализ госпитализаций, данных о количестве пациентов с гемофилией, степени тяжести заболевания, их ортопедическом статусе (согласно шкалам, рекомендованным Комитетом ортопедов ВФГ), социальном статусе. Желательным требованием к такому регистру является также расчет дозы фактора свертывания исходя из частоты кровотечений, тяжести клинических проявлений для конкретного пациента.
2. Участие в планировании государственных закупок препаратов ФСК на основании учета потребностей пациентов.
3. Организация экстренной хирургической помощи пациентам, в том числе и стоматологической помощи. Опыт ведущих мировых центров по лечению гемофилии, в том числе и в РФ, показывает, что для данной категории пациентов желательно оказание стоматологической помощи специалистами, обученными работе



с пациентами с гемофилией. Проблема усугубляется тем, что пациенты, проживающие в деревнях и райцентрах, вынуждены получать стоматологическую помощь далеко от места проживания, т. к. в районных больницах эта помощь данной группе пациентов не оказывается. Также не отработан четкий механизм стоматологического протезирования для данной группы пациентов. Путем решения данной проблемы предполагается обучение врачей-стоматологов районных больниц работе с данной категорией пациентов в ведущих гемофилических центрах Российской Федерации (например, в Гемофилическом центре г. Санкт-Петербурга, Московском гемофилическом центре). В нашей стране на сегодняшний день пока еще нет врача-стоматолога, официально закрепленного для оказания помощи пациентам с гемофилией.

4. Формирование команды специалистов (НТМ – Hemophilia Team Member), обученных особенностям ведения пациентов с гемостазиопатиями: врача-гематолога, врача-ортопеда, стоматолога, реабилитолога, инструктора ЛФК, врача паллиативной помощи, инфекциониста (лечение парентеральных гепатитов), психотерапевта; их непрерывное обучение в этой области [2, 3].
5. Организация реабилитационного ортопедического лечения пациентов с целью профилактики прогрессирования артрозов. В Республике Беларусь такое лечение для взрослых пациентов проводится на базе Республиканской клинической больницы медицинской реабилитации «Аксаковщина», для пациентов детского возраста – на базе Республиканской детской больницы медицинской реабилитации «Острошицкий городок».
6. Организация гемостатической заместительной терапии при проведении операций тотального эндопротезирования суставов (ТЭС) на базе РНПЦ травматологии и ортопедии у пациентов с артрозами III–IV степени.

Все усилия, прилагаемые сотрудниками Республиканского гемофилического центра, врачами-гематологами при поддержке Министерства здравоохранения Республики Беларусь, были высоко оценены как ВФГ, так и Европейским центром, и в 2015 г. ему был присвоен статус Европейского.



Сертификат присвоения Республиканскому гемофилическому центру статуса Европейского сроком на 3 года

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Aledort L.M. History of haemophilia. *Haemophilia*. 2007;13(5):1–2.
2. Evatt B. *Guidelines for creation of the National Patient Registry 2010*. Available at: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1292.pdf> (in Russian)
3. Rosendaal F.R., Smith C. Hemophilia treatment in historical perspective: a review of medical and social developments. *Ann Hematol*. 1991;62:5–15.
4. *Report on the annual global survey 2019*. Available at: <http://www.wfh.org>
5. *WFH Guidelines 3rd Edition*. Available at: <https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1825.pdf>
6. *WFH guidelines 2nd edition*. Available at: <https://www.haemophilia.org.au/HFA/media/Documents/Haemophilia/WFH-2nd-Edition.pdf>
7. *NEW European principles of inhibitor management in patients with haemophilia: implications of new treatment options*. Available at: https://eahad.org/wp-content/uploads/2018/04/EPIM_Published-version.pdf
8. Soucie J.M., Miller C.H., Dupervil B., Le B., Buckner T.W. Occurrence rates of haemophilia among males in the United States based on surveillance conducted in specialized haemophilia treatment centres. *Haemophilia*. 2020;26(3):487–493. Available at: <https://doi.org/10.1111/hae.13998>
9. *Clinical Protocol on Diagnosis, Treatment and Prevention of Hemophilia A and B, the Decree of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated April 17, 2017 № 30*. Available at: <http://www.minzdrav.gov.by/upload> (in Russian)
10. *Report on the annual global survey 20120*. Available at: <https://www.wfh.org/en/our-work-research-data/annual-global-survey>
11. *Suppliers by results of medicinal products procurement procedures according to the plan for 2021*. Available at: <https://pharma.by/partners/information/> (in Russian)