https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-3-374-385

CC BY 4.0

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ФЕНОТИПА И КОМОРБИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ В Г. НОВОСИБИРСКЕ И НОВОСИБИРСКОЙ ОБЛАСТИ

Бабаева Т. Н.[1,*], Сибирцева В. Н.[3], Юданов А. В.[3], Шпагина Л. А.[2], Хальзов К. В.[1], Шебуняева Я. Ю.[1], Мелехов С. П.[1], Поспелова Т. И.[1]

[1]ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, Новосибирск, Россия
[2]ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», 630051, Новосибирск, Россия
[3]ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», 630087, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. У взрослых больных гемофилией молодого возраста, несмотря на успехи терапии и обеспеченность концентратами факторов свертывания, велика частота развития патологии суставов. С увеличением продолжительности жизни увеличивается доля больных гемофилией с сопутствующими соматическими заболеваниями, характерными для лиц старше 40 лет.

Цель — анализ результатов лечения взрослых больных гемофилией, проживающих в городе Новосибирске и Новосибирской области.

Материал и методы. В исследование были включены 93 больных (86 — гемофилией А и 7 — гемофилией В). Анализ проводили отдельно в подгруппах в зависимости от возраста больных: 18–24 лет, 25–34 лет, 45–44 и старше 45 лет. Анализировали тип гемофилии, степень тяжести заболевания, проводимую терапию, наличие ингибиторов, особенности коморбидной патологии.

Результаты. У больных гемофилией выявлена высокая частота спонтанных кровотечений во всех возрастных подгруппах — 39,6 и 34,9 % за 6 и 12 мес. соответственно. Частота кровотечений в суставы составила 4 гемартроза в год на одного больного старше 18 лет. Отмечено значительное общее количество пораженных суставов, составившее не менее 2,8 дефектного сустава на одного больного. Наибольшая частота вовлечения в патологический процесс была локтевых, коленных и голеностопных суставов. Среди больных старше 18 лет с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии патологию опорно-двигательного аппарата с вовлечением того или иного сустава имели все больные. Количество заболеваний, приходившихся на одного больного, преобладало в группе больных старше 45 лет — 4,12 сопутствующего заболевания на одного больного. Наиболее частыми заболеваниями в структуре сопутствующей патологии у взрослых больных гемофилией были: хронический вирусный гепатит С (43,1 %), гипертоническая болезнь I–III стадии (27,9 %), патология желудка и двенадцатиперстной кишки (33,3 %), желчного пузыря (26,9 %), мочекаменная болезнь и хронический вторичный пиелонефрит (21,5 %).

Заключение. Несмотря на использование концентратов факторов свертывания, у больных тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии частота кровоизлияний в суставы остается высокой, независимо от того, в каком возрасте они начали профилактическую заместительную терапию. Необходимы дополнительные меры, направленные на предупреждение критического фенотипа заболевания с частыми спонтанными кровотечениями.

Ключевые слова: гемофилия, ортопедический статус, частота кровотечений, сопутствующая патология

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бабаева Т.Н., Сибирцева В.Н., Юданов А.В., Шпагина Л.А., Хальзов К.В., Шебуняева Я.Ю., Мелехов С.П., Поспелова Т.И. Особенности клинического фенотипа и коморбидность у больных гемофилией в г. Новосибирске и Новосибирской области. Гематология и трансфузиология. 2021; 66(3): 374–385. https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-3-374-385

HEMOPHILIA IN THE CITY OF NOVOSIBIRSK AND NOVOSIBIRSK REGION: CLINICAL PHENOTYPE, COMORBIDITY

Babaeva T. N.[1,*], Sibirtseva V. N.[3], Yudanov A. V.[3], Shpagina L. A.[2], Khalzov K. V.[1], Shebunyaeva Y. Yu.[1], Melekhov S. P.[1], Pospelova T. I.[1]

[1]Novosibirsk State Medical University, 630091, Novosibirsk, Russian Federation
[2]City Clinical Hospital № 2, 630051, Novosibirsk, Russian Federation
[3]State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 630087, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Despite the success of current therapeutic approaches and sufficient supply of clotting factor concentrates, adult patients with hemophilia have a high frequency of developing joint pathologies. Furthermore, an increase in life expectancy has correlated with an increase in the share of patients with concomitant somatic diseases, which are characteristic for this population over the age of 40 years.

Aim — to analyze the treatment results of adults with hemophilia living in the city of Novosibirsk and Novosibirsk region and evaluate their orthopedic status, types, frequency of bleeding, and comorbidity structure.

Material and methods. A total of 93 patients were enrolled in the study (including 86 patients with hemophilia A and seven patents with hemophilia B). The analysis was carried out separately in subgroups of patients according to age: 18–24, 25–34, 45–44, and over 45 years old. Hemophilia type, severity of disease, strategy of therapy, inhibitor status, and features of concomitant pathology were analyzed.

Results. A high frequency of spontaneous bleeding was found in all age groups of patients enrolled in the study (39.6 and 34.9 % during 6 and 12 months, respectively). The average frequency of joint bleeding was 4 cases per person per year in the group of patients aged ≥ 18 years.

In evaluation of orthopedic status, it was remarkable that there was a significant number of target joints (262, $n = 93$), which amounted to 2.8 defected joints per patient (the elbow, knee, and ankle joints were the most frequently involved in pathological process). All patients aged over 18 years with severe and moderate form of disease had a musculoskeletal complication with involvement of one or more target joints.

The number of diseases per one patient prevailed in the age group over 45 years old and amounted to 4.12 comorbidities per patient. The prevalent diseases in the structure of concomitant pathology in adult patients with hemophilia were chronic viral hepatitis C (43.1 %, $n = 42$), stage I–III arterial hypertension (27.9 %, $n = 26$), stomach and duodenum diseases as well as gallbladder pathology (33.3 %, $n = 31$ and 26.9 %, $n = 25$, respectively), urolithiasis and chronic secondary pyelonephritis (21.5 %, $n = 20$).

Conclusion. Despite the use of clotting factor concentrates in patients with severe and moderate hemophilia, the frequency of joint hemorrhages remains high, regardless of the age prophylactic replacement therapy was started. Additional measures must be taken to prevent the appearance of critical disease phenotype with frequent spontaneous bleeding.

Keywords: hemophilia, orthopedic status, frequency of bleeding, comorbidity

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Babaeva T.N., Sibirtseva V.N., Yudanov A.V., Shpagina L.A., Khalzov K.V., Shebunyaeva Y.Yu., Melekhov S.P., Pospelova T.I. Hemophilia in the city of Novosibirsk and Novosibirsk region: Clinical phenotype, comorbidity. Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya). 2021; 66(3): 374–385 (in Russian). https://doi.org/10.35754/0234-5730-2021-66-3-374-385

Введение

Генетические аномалии, наиболее часто сцепленные с полом и передающиеся с материнской Х-хромосомой, обусловливают недостаточность или функциональную неполноценность коагуляционных факторов свертывания крови VIII и IX и являются причиной рецидивирующих кровотечений разных локализаций, что определяет характерную клиническую картину гемофилии А или В [1]. Наиболее частыми проявлениями наследственных коагулопатий являются гематомы и рецидивирующие суставные кровоизлияния [2], с течением времени приводящие к развитию инвалидизирующей патологии опорно-двигательного аппарата. С 2005 г. больные гемофилией на территории Российской Федерации имеют возможность получать качественное лечение концентратами коагуляционных факторов VIII и IX. Обеспечение достаточным количеством препаратов для проведения заместительной терапии недостающего фактора, возможность лечения амбулаторно (в домашних условиях), соблюдение правильного дозирования и режима введения концентратов факторов свертывания, когда режим профилактики превалирует над режимом «по требованию», снижают риск формирования тяжелых деформирующих остеоартрозов, улучшают качество жизни больных. Обеспеченность концентратами факторов свертывания крови в РФ неуклонно растет с 2004 г., и в настоящее время по фактору свертывания крови VIII она составляет 8,1 МЕ на душу населения в год [3], что оценивается Всемирной федерацией гемофилии как количество, позволяющее больным полностью интегрироваться в общество [4]. Достижение лучшего качества жизни обусловлено не только возможностью контроля над кровотечениями, но и изменением статистики социально значимых гемотрансмиссивных инфекций в группе больных гемофилией. До появления программы государственного обеспечения концентратами факторов свертывания в структуре причин заболеваемости и смертности больных гемофилией значительное место занимала инфицированность вирусами гепатита В и С, а также иммунодефицита человека (ВИЧ) и, что было связано с применением на территории РФ до 2003 г. некарантинизированной донорской плазмы [5], значительной трансфузионной нагрузкой (купирование кровотечений в режиме «по требованию» компонентами донорской плазмы). Использование рекомбинантных или высокоочищенных концентратов факторов свертывания, полученных из карантинизированной/вирусинактивированной плазмы, а также совершенствование качества вводимых лекарственных средств позволили уменьшить угрозу развития инфекционных и аллергических осложнений проводимой терапии до минимума [6].

Достижения в области терапии гемофилии за последние годы позволили сформировать группу молодых больных без сопутствующих инфекционных заболеваний, обусловленных использованием компонентов крови [2]. Однако у взрослых больных гемофилией молодого возраста, несмотря на успехи современной терапии и достаточную обеспеченность концентратами факторов свертывания, по-прежнему велика частота развития патологии суставов, что может свидетельствовать о неадекватности заместительной терапии, связанной с некомплаентностью больных, выбором режима дозирования препарата без учета индивидуальных фармакокинетических особенностей, поздним стартом заместительной терапии с потерей сохранности функции суставов.

С ростом качества и продолжительности жизни увеличивается доля больных гемофилией с сопутствующими соматическими проблемами, характерными для общей популяции лиц старше 40 лет. Данная категория больных к моменту начала заместительной терапии концентратами коагуляционных факторов часто инфицирована вирусами гепатитов В и/или С, у них имеется патология опорно-двигательного аппарата, сформированная уже к моменту перехода во взрослую амбулаторную сеть, что обусловлено длительным периодом заместительной терапии компонентами донорской крови до 2005 г.

Перечень и характер проблем, требующих анализа и решения, имеет особенности в каждой из возрастных категорий больных гемофилией. Большинство исследований анализирует возраст 18 лет в качестве нижнего возрастного диапазона, в то время как верхний возрастной диапазон больных может достигать 60–80 лет, а средний — 30–40 лет [7, 8]. До настоящего времени только в двух крупных исследованиях оценили связь между возрастом больных, специфической патологией суставов и качеством жизни, связанным со здоровьем, а также влиянием боли и других сопутствующих заболеваний на социальное функционирование и качество жизни среди групп взрослых больных в возрасте 18–24, 25–34 и 35–44 лет [2, 8]. Такое деление представляется целесообразным ввиду разнородности группы взрослых больных гемофилией, объединенных внутри подгрупп временем начала терапии концентратами факторов свертывания, объемом накопленной суставной и коморбидной патологии, социальным статусом.

Целью настоящей работы явился анализ результатов лечения взрослых больных гемофилией, проживающих в городе Новосибирске и Новосибирской области.

Материал и методы

Были обследованы больные с установленным диагнозом гемофилии А и В, находившиеся под наблюдением и получавшие терапию в городском гематологическом центре г. Новосибирска на базе ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2» и консуль-

тативно-диагностической поликлинике ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница». Диагноз гемофилии А или В у всех больных был установлен на основании клинической картины гематомного типа кровоточивости, уменьшения плазменной активности коагуляционного фактора VIII (FVIII) или IX (FIX) менее 50 %, исключения болезни Виллебранда и редких коагулопатий, отсутствия данных о приобретенном геморрагическом состоянии, обусловленном развитием антител к FVIII или FIX. Всего в анализ были включены 93 больных с установленным диагнозом гемофилия (86 — гемофилия А и 7 — гемофилия В) в возрасте 18 лет и старше. В анализ были включены больные с неингибиторной и ингибиторной формами гемофилии.

Данные были собраны с помощью анализа амбулаторных карт, интервьюирования больных при плановом амбулаторном приеме и при телефонном контакте и включали возраст, наличие сопутствующих заболеваний, оценку ортопедического статуса. На основании анализа амбулаторных карт суммировали данные о типе гемофилии, степени тяжести заболевания, стратегии проводимой терапии и статусе ингибитора, особенностях коморбидной патологии.

Статистический анализ. Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 13.3 (StatSoft Inc, США). Значения показателей представлены в виде среднего (*M*) ± стандартное отклонение (*СО*), медианы (*Me*) и минимального и максимального значений. Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерий Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10 рассчитывали критерий χ^2 с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа, т. е. обнаружения различий там, где их нет. Полученное значение точного критерия Фишера $p > 0{,}05$ свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение $p < 0{,}05$ — об их наличии.

Результаты

Возрастная структура группы

В связи с малочисленностью подгруппы больных гемофилией В анализ проводили в общей группе больных гемофилией (больных гемофилией А и гемофилией В) без учета наименования дефицитного фактора и особенностей клинического течения заболевания. Медиана возраста больных составила 37 лет (разброс от 18 лет до 71 года). Ввиду значительных отличий в длительности терапии концентратами факторов свертывания, объема суставной и коморбидной патологии было выполнено деление обследуемых на подгруппы: больные в возрасте 18–24 года составили 19,3 % (*n* = 18), в возрасте 25–34–26,9 % (*n* = 25), и доли лиц в возрасте 45–44 и старше 45 лет были равны и составили 26,9 % (*n* = 25) и 26,9 % (*n* = 25) соответственно. Анализ проводился отдельно в каждой из выделенных подгрупп больных. Медиана давности установления диагноза гемофилии на момент проведения исследования у больных 18 лет и старше составила 35 лет (разброс — 9–70 лет).

Распределение больных гемофилией в зависимости от степени тяжести заболевания и наличия ингибиторов факторов свертывания VIII/IX

Распределение больных гемофилией в зависимости от степени тяжести заболевания было следующим: больные тяжелой формой гемофилии (активность дефицитного фактора < 1 %) составили 38,8 % (*n* = 36) от общего числа, с гемофилией средней степени тяжести (активность дефицитного фактора — 1–5 %) — 50,4 % (*n* = 47), с гемофилией легкой степени (активность дефицитного фактора > 5 %) — 10,8 % (*n* = 10). Во всех подгруппах взрослых больных распределение по степени тяжести заболевания было сопоставимым, преобладали больные гемофилией тяжелой и средней степени тяжести (табл. 1).

В группу тяжелого течения были включены также больные с ингибиторной формой заболевания [9]. Были выявлены 4 (4,3 %) больных гемофилией А с диагностически значимым титром (> 0,6 единиц Бетезда) ингибитора FVIII.

Характеристика клинического фенотипа заболевания: локализация и среднегодовое количество кровотечений, формирование стойких артропатий

При оценке локализации кровотечений в течение последних 12 мес. не отмечено существенных отличий в подгруппах больных в возрасте 25–34 и 35–44 лет. С наибольшей частотой регистрировались гематомы мягких тканей различных локализаций, гемартрозы крупных суставов. В подгруппах 18–24 лет и старше 45 лет отмечалось достоверно меньшее количество больных с кровотечениями определенных локализаций (кровоизлияния в локтевые, плечевые, коленные суставы) в сравнении с результатами, полученными для больных 25–34 и 35–44 лет) (табл. 2).

Из 240 кровоизлияний в суставы у больных старше 18 лет в течение 6 мес. 145 (60,4 %) были посттравматическими и 95 (39,6 %) — спонтанными. Из 456 гемартрозов в течение 12 мес. 297 (65,1 %) кровоизлияний в сустав были посттравматическими и 159 (34,9 %) — спонтанными (табл. 3). Имела место большая частота

Таблица 1. Распределение больных гемофилией по степени тяжести заболевания в зависимости от возраста (n = 93)
Table 1. *Distribution of patients with hemophilia according to the severity of the disease, depending on age (n = 93)*

Возраст *Age*	Тяжелая степень *Severe* (< 1 %)		Средняя степень тяжести *Medium severity* (1–5 %)		Легкая степень тяжести *Mild severity* (> 5 %)	
	абс. *abs.*	%	абс. *abs.*	%	абс. *abs.*	%
18–24 лет *18–24 y. o.*	10	10,8	6	6,4	2	2,2
25–34 лет *25–34 y. o.*	10	10,8	12	12,9	3	3,2
35–44 лет *35–44 y. o.*	10	10,8	14	15,0	1	1,1
45+ лет *45+ y. o.*	6	6,4	15	16,1	4	4,3
Всего (18–45+ лет) *Total (18–45+ y. o.)*	36	38,8	47	50,4	10	10,8

Таблица 2. Локализация кровотечений у больных гемофилией 18–45+ лет за период 12 месяцев (n = 93)
Table 2. *Localization of bleeding in patients with hemophilia 18–45+ y. o. over a period of 12 months (n = 93)*

Локализация кровотечения/суставы *Localization of bleeding/joints*	18–24 лет *18–24 y. o.* (n = 18) (1)		25–34 лет 25–34 y. o. (n = 25) (2)		35–44 лет 35–44 y. o. (n = 25) (3)		45+ лет *45+ y. o.* (n = 25) (4)		p	18–45+ лет *18–45+ y. o.* (n = 93)	
	абс. *abs.*	%	абс. *abs.*	%	абс. *abs.*	%	абс. *abs.*	%		абс. *abs.*	%
Голеностопные суставы *Ankle joints*	13	72,2	14	56	16	64	12	48	1	55	59,1
Коленные суставы *Knee joints*	4	22,2	17	68	15	60	7	28	$p_{4-2} < 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$	43	46,2
Тазобедренные суставы *Hips*	–	–	1	4	4	16	–	–	2	5	5,4
Лучезапястные суставы *Wrist joints*	–	–	1	4	1	4	3	4	5	2	2,2
Локтевые суставы *Elbow joints*	7	38,9	18	72	16	64	9	36	$p_{4-2} < 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$	50	53,8
Плечевые суставы *Shoulder joints*	2	11,1	11	44	9	36	4	16	$p_{4-2} > 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$	26	28
Носовое кровотечение *Epistaxis*	3	16,7	1	4	2	8	3	12	6	9	9,7
Десневое кровотечение *Gum bleeding*	1	5,6	1	4	2	8	2	8	7	6	6,5
Почечное кровотечение *Kidney bleeding*	1	5,6	2	8	–	–	4	16	8	7	7,5
Гематома мягких тканей *Soft tissue hematoma*	7	38,9	11	44	14	56	12	48	9	44	47,3

кровотечений — более 4 гемартрозов в год на одного больного. Наибольшее среднегодовое количество гемартрозов отмечено среди больных 25–44 лет ($p < 0,05$) (табл. 3).

Обращало на себя внимание значительное общее количество пораженных суставов: 262 сустава у 93 больных, что составило 2,8 сустава на одного больного. У больных в возрасте 18–24 лет (n = 18) общее количество артропатий составило 32, что было достоверно меньше в сравнении с количеством измененных суставов в других возрастных подгруппах ($p < 0,05$). Наиболее часто наблюдались поражения голеностопных (14 суставов — у 77,8 % больных), коленных (10 суставов — у 55,6 % больных) и локтевых суставов (6 суставов — у 33,3 % больных). В подгруппе больных в возрасте 25–34 лет отмечено почти двукратное увеличение количества измененных суставов по сравнению с больными 18–24 лет (62 случая артропатий).

Таблица 3. Эпизоды суставных кровотечений у больных гемофилией 18–45+ лет за периоды 6 и 12 мес. (*n* = 93)
Table 3. *Episodes of joint bleeding in patients with hemophilia 18–45+ y. o. for periods of 6 and 12 months (n = 93)*

Возраст *Age*		Период, мес. *Period, months*	Спонтанные кровотечения *Spontaneous bleeding*		Посттравматические кровотечения *Post-traumatic bleeding*		Всего *Total*
			n	%	*n*	%	*n*
18–24 лет/*18–24 y. o.* **(*n* = 18)**	**(1)**	6	12	35,3	22	64,7	34
		12	23	36,5	40	63,5	63
25–34 лет/*25–34 y. o.* **(*n* = 25)**	**(2)**	6	29	43,9	37	56,1	66
		12	48	36,4	84	63,6	132
35–44 лет/*35–44 y. o.* **(*n* = 25)**	**(3)**	6	37	44,6	46	55,4	83
		12	57	35	106	65	163
45+ лет/*45+ y. o.* **(*n* = 25)**	**(4)**	6	17	29,8	40	70,2	57
		12	31	31,6	67	68,4	98
18–45+ лет/18–45+ y. o. (*n* = 93)		6	95	39,6	145	60,4	240
		12	159	34,9	297	65,1	456
p		1	$p_{(2+3)-(1+4)} < 0{,}05$		$p_{(2+3)-(1+4)} < 0{,}05$		$p_{(2+3)-(1+4)} < 0{,}05$

В этой подгруппе была высокая частота поражения голеностопных суставов (16 суставов — 64 % больных), коленных (22 сустава — 88 % больных), локтевых (по 14 суставов — 56 % больных) и возрастала частота вовлеченности плечевых суставов (6 суставов — 24 % больных). Среди больных в возрасте 35–44 лет общее количество патологически измененных суставов составило 68, среди которых артропатии голеностопных (12 суставов — 48 % больных), коленных (23 сустава — 92 % больных), тазобедренных (6 суставов — 24 % больных), локтевых суставов (24 сустава — 96 % больных). Наибольшее количество пораженных суставов наблюдалось у больных старше 45 лет и составило 101 ($p < 0{,}05$): гемофилическая артропатия голеностопных суставов (19 суставов — 76 % больных), коленных (34 сустава — 100 % больных), тазобедренных (8 суставов — 32 % больных), локтевых (30 суставов — 100 % больных) и плечевых суставов (8 суставов — 32 % больных).

У всех больных, вне зависимости от возрастного диапазона, сохранялась большая частота вовлечения в патологический процесс локтевых, коленных и голеностопных суставов. В группе старше 18 лет вовлечение в патологический процесс того или иного сустава имели все больные с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии (табл. 4, рис. 2).

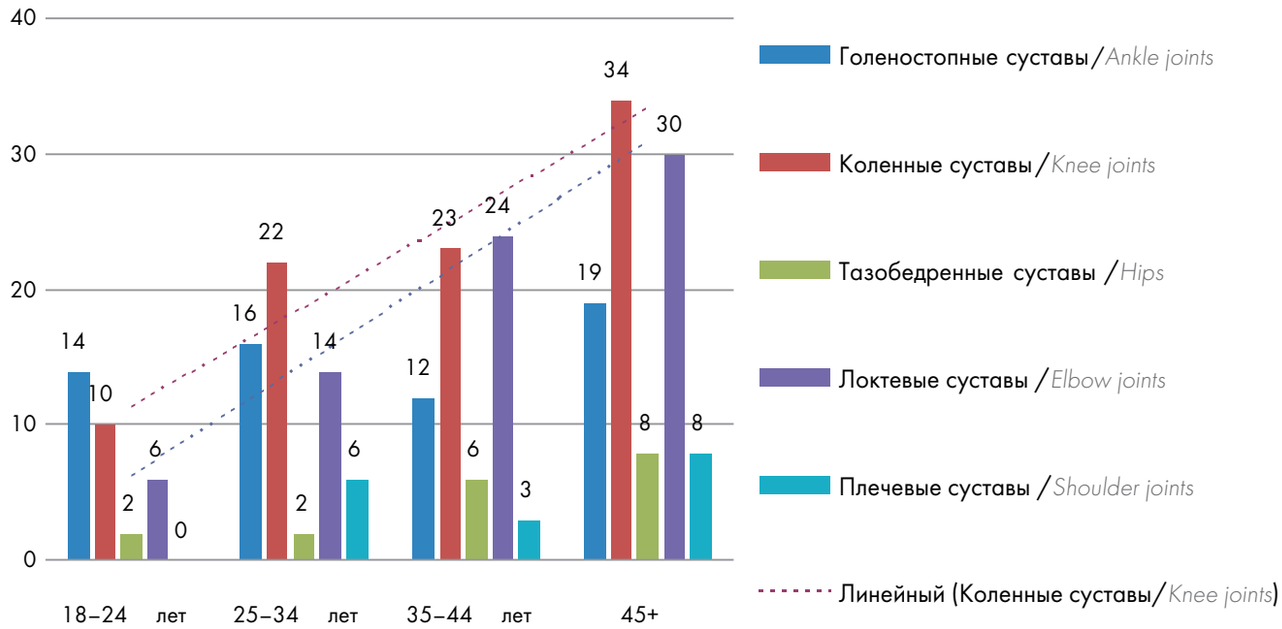

Рисунок 2. Патологические изменения суставов у больных гемофилией 18–45+ лет (*n* = 93)
Figure 2. *Pathological changes in the joints in patients with hemophilia 18–45+ y. o. (n = 93)*

Таблица 4. Патологические изменения суставов у больных гемофилией 18–45+ лет (n = 93)
Table 4. *Pathological changes in the joints in patients with hemophilia 18–45+ y. o. (n = 93)*

Пораженные суставы *Affected joints*	18–24 лет *18–24 y. o.* (n = 18) (1)	25–34 лет *25–34 y. o.* (n = 25) (2)	35–44 лет *35–44 y. o.* (n = 25) (3)	45+ лет *45+ y. o.* (n = 25) (4)	p	18–45+ лет *18–45+ y. o.* (n = 93)
	абс. *abs.*	абс. *abs.*	абс. *abs.*	абс. *abs.*		абс. *abs.*
Голеностопные суставы *Ankle joints*	14	16	12	19	1	61
Коленные суставы *Knee joints*	10	22	23	34	2	89
Тазобедренные суставы *Hips*	2	2	6	8	3	18
Лучезапястные суставы *Wrist joints*	–	–	–	2	4	2
Локтевые суставы *Elbow joints*	6	14	24	30	5	74
Плечевые суставы *Shoulder joints*	–	6	3	8	6	17
Другие суставы *Other joints*	–	1	–	–	7	1
Всего *Total*	32	61	68	101	$p_{1-4} < 0{,}05$ $p_{2-4} < 0{,}05$ $p_{3-4} < 0{,}05$	262

Частота и структура коморбидных состояний у больных гемофилией старше 18 лет

Хронический вирусный гепатит С, зарегистрированный у 42 (43,1 %) больных, занимал первое место в структуре сопутствующей патологии. Более половины случаев вирусного гепатита С зафиксировано в группе больных старше 45 лет — у 23 (54,8 %) из 42 больных с установленным вирусным гепатитом С) (p < 0,05). Среди больных в возрастных группах 25–34 и 35–44 лет вирусный гепатит С встречался с меньшей частотой (у 5 (11,9 %) и 14 (33,3 %) больных соответственно).

Количество заболеваний, приходившихся на одного больного, преобладало в возрастной группе старше 45 лет. Количество различных сопутствующих заболеваний, приходившихся на одного больного 18–24 лет, составило 0,5, 25–34 лет — 1,12, 35–44 лет — 2,4 и старше 45 лет — 4,12.

Гипертоническая болезнь I–III стадии была установлена у 26 (27,9 %) больных гемофилией, она преобладала у больных старше 45 лет, среди которых она была у 64 %, что значительно чаще (p < 0,05), чем в остальных возрастных группах.

Третье место по частоте встречаемости занимали заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, а также желчного пузыря. Желчнокаменная болезнь (26,9 %), наиболее часто регистрируемая у больных в возрасте старше 45 лет, была выявлена у 14 (56 %) больных, заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки были у 33,3 % больных, из них: в подгруппе больных 18–24 лет — у 16,7 % (n = 3), в подгруппе больных 25–34 лет — у 20 % (n = 5), в подгруппе больных 35–44 лет — у 48 % (n = 12) и среди больных старше 45 лет — у 44 % (n = 11).

Четвертое место по частоте встречаемости занимала мочекаменная болезнь и хронический вторичный пиелонефрит, которые были выявлены у 21,5 % взрослых больных гемофилией (n = 20), в том числе у 2 (11,1 %) больных 18–24 лет, у 1 (4 %) больного 25–34 лет и у 8 (32 %) больных 35–44 лет, а среди больных старше 45 лет — у 9 (36 %) человек. Отличия по частоте встречаемости соматической патологии в сравниваемых группах выявлены в отношении гипертонической болезни (p < 0,05) и желчнокаменной болезни (p < 0,05), которые чаще регистрировались у больных старше 45 лет (табл. 5).

Обсуждение

Преобладание больных гемофилией тяжелой и среднетяжелой формами в группе исследования можно объяснить клиническим фенотипом заболевания при активности FVIII < 5 %. При тяжелой форме гемофилии заболевание диагностируют в раннем возрасте на основании не соответствующих степени травмы кровотечений и кровоизлияний, возникающих в неонатальном периоде и после того, как ребенок начинает ползать [10, 11]. У больных легкой формой заболевания симптомы кровоточивости часто осложняют только хирургические манипуляции или травмы, и диагноз гемофилии может быть установлен случайно у больного любого возраста, в том числе и старше 18 лет.

Таблица 5. Частота и структура коморбидных заболеваний у больных гемофилией 18–45+ лет (*n* = 93)
Table 5. *The frequency and structure of comorbid diseases in patients with hemophilia 18–45+ y. o. (n = 93)*

Заболевание *Disease*	18–24 лет *18–24 y. o.* (*n* = 18) (1)		25–34 лет *25–34 y. o.* (*n* = 25) (2)		35–44 лет *35–44 y. o.* (*n* = 25) (3)		45+ лет *45+ y. o.* (*n* = 25) (4)		*p*	18–45+ лет *18–45+ y. o.* (*n* = 93)	
	абс. *abs.*	%	абс. *abs.*	%	абс. *abs.*	%	абс. *abs.*	%		абс. *abs.*	%
Вирусный гепатит С *Viral hepatitis C*	–	–	5	20	14	56	23	92	$p_{1,2,3-4} < 0,05$	42	43,1
Вирусный гепатит В *Viral hepatitis B*	–	–	–	–	–	–	1	4	1	1	1,1
ИБС *Cardiac ischemia*	–	–	–	–	–	–	5	20	2	5	5,4
Гипертоническая болезнь *Hypertonic disease*	–	–	4	16	6	24	16	64	$p_{2,3-4} < 0,05$	26	27,9
Хронический описторхоз *Chronic opisthorchiasis*	1	5,5	–	–	–	–	–	–	3	1	1,1
ЖКБ/хронический калькулезный холецистит *Cholelithiasis/chronic calculous cholecystitis*	–	–	4	16	7	28	14	56	$p_{2,3-4} < 0,05$	25	26,9
Хронический гастрит/гастродуоденит *Chronic gastritis/gastroduodenitis*	3	16,7	5	20	12	48	11	44	4	31	33,3
ЯБЖ и 12-перстной кишки *Peptic ulcer of the stomach and duodenum*	–	–	–	–	–	–	2	8	5	2	2,2
Хронический панкреатит *Chronic pancreatitis*	–	–	1	4	5	20	8	32	6	14	15,1
Хронический бронхит *Chronical bronchitis*	–	–	2	8	4	16	5	20	7	11	11,8
Хронический ларингит *Chronic laryngitis*	–	–	–	–	–	–	1	4	8	1	1,1
Бронхиальная астма *Bronchial asthma*	–	–	1	4	–	–	–	–	9	1	1,1
МКБ/хронический вторичный пиелонефрит *Urolithiasis/chronic secondary pyelonephritis*	2	11,1	1	4	8	32	9	36	$p_{1,2,3-4} > 0,05$	20	21,5
Хронический гломерулонефрит *Chronic glomerulonephritis*	1	5,5	–	–	–	–	–	–	10	1	1,1
Сахарный диабет 2-го типа *Type 2 diabetes mellitus*	–	–	–	–	–	–	1	4	11	1	1,1
Варикозная болезнь, ХВН *Varicose disease, chronic venous insufficiency*	–	–	3	12	5	20	6	24	12	14	15,1

Примечания. ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖКБ — желчнокаменная болезнь, ЯБЖ — язвенная болезнь желудка, МКБ — мочекаменная болезнь, ХВН — хроническая венозная недостаточность.

Преобладание больных с тяжелой и среднетяжелой формами гемофилии диктует необходимость проведения заместительной терапии в режиме профилактики. Целью профилактики препаратами FVIII или FIX является достижение отсутствия ежегодных эпизодов кровотечений и остаточной активности фактора свертывания не менее 1 % [11]. С целью уменьшения риска кровотечений, прогрессии гемофилической артропатии и улучшения мобильности суставов всем взрослым больным в группе исследования, уже имевшим сформированные признаки повреждения суставов, была рекомендована терапия в режиме профилактики: в 100 % при гемофилии тяжелой степени (36 больных), в 98 % случаев при гемофилии средней тяжести (46 больных). Кроме того, профилактическое введение препарата было рекомендовано 1 больному гемофи-

лией А легкой степени ввиду активного образа жизни и тяжести клинического фенотипа заболевания.

Несмотря на достаточную обеспеченность препаратами факторов свертывания, близость терапии к больному («домашнее» лечение), рекомендации проведения заместительной терапии в режиме профилактики, сохранялась высокая частота кровотечений (в том числе внутрисуставных) во всех возрастных группах. У многих больных стандартный подход не позволил достичь целевого количества внутрисуставных кровотечений в год (менее 4 эпизодов), что могло быть обусловлено рядом факторов: возраст больного, образ жизни, уровень физической активности, состояние суставов, мышечный тонус, индивидуальный фармакокинетический ответ на введение FVIII [11, 12, 13].

Наибольшее количество внутрисуставных кровотечений в течение 12 мес. было зарегистрировано у больных активного трудоспособного возраста 25–44 лет, в сравнении с больными 18–24 и старше 45 лет, что обусловлено высокой физической и социальной активностью лиц работоспособного возраста, трудовой занятостью, что приводит к нарушениям режима профилактической терапии. Меньшее количество геморрагических эпизодов и локаций кровотечений в группе молодых взрослых 18–24 лет может объясняться несколько лучшей функцией суставов ввиду более раннего начала адекватной заместительной терапии, тогда как в группе больных старше 45 лет сокращение локаций геморрагических эпизодов, вероятно, обусловлено высокой долей эндопротезированных суставов и длительно существующими артропатиями, при которых хроническую суставную боль обеспечивает не кровотечение, а нарушение анатомии сустава.

На результаты лечения взрослых больных гемофилией влияют стаж заболевания и длительность заместительной терапии, проводимой в режиме профилактики. С учетом того, что доступ к лечению у больных гемофилией заметно улучшился за последние 15 лет, можно ожидать, что различия в показателях здоровья между больными с тяжелой и с легкой формой гемофилии со временем сократятся. Хотя особенности течения заболевания, обусловленные старением и «накопленными» коморбидными состояниями, должны одинаково затрагивать больных с легкой и тяжелой формами заболевания, частота геморрагических эпизодов у больных с тяжелой гемофилией должна уменьшаться при более раннем и более широком применении современных методов лечения.

Однако, несмотря на отличия внутри возрастных подгрупп (в среднегодовом количестве кровоизлияний в суставы и их локализации), средняя частота внутрисуставных кровотечений в год в группе больных старше 18 лет была высокой (более 4 эпизодов в год), что свидетельствует об отсутствии адекватного гемостатического контроля среди больных старше 18 лет и формировании хронической гемофилической артропатии независимо от того, в каком возрасте больные получили возможность начать профилактическую заместительную терапию.

Несмотря на свободное использование больными концентратов факторов свертывания, о частых кровоизлияниях в суставы (≥ 5 гемартрозов в течение 6 мес.) сообщили более 40 % больных в возрасте 25–45+ лет и 35,5 % больных в возрасте 18–24 лет. Таким образом, и у молодых больных 18–24 лет, имевших возможность раннего начала заместительной профилактической терапии концентратами факторов свертывания, структура патологии опорно-двигательного аппарата и частота кровоизлияний может соответствовать таковой у больных из более старшей возрастной группы, если не будут реализованы меры по повышению эффективности терапии.

Совместные усилия врача и больного, направленные на предупреждение критического фенотипа заболевания с частыми спонтанными кровотечениями, должны быть направлены на повышение комплаентности больного и индивидуализацию терапии в зависимости от фармакокинетического ответа на введение фактора свертывания. Учет индивидуальных особенностей больного, его образа жизни, мобильности и физической активности позволит обеспечить остаточную активность FVIII или FIX, достаточную для предупреждения спонтанных кровотечений в суставы.

В современных условиях увеличение продолжительности жизни больных гемофилией, приближающейся к таковой в общей популяции, не только требует проведения терапии, сохраняющей функцию опорно-двигательного аппарата, но обращает внимание на проблему хронического течения сопутствующих заболеваний, типичных для лиц старшей возрастной категории.

Частота встречаемости вирусного гепатита С у больных гемофилией в группе исследования значительно превышала частоту встречаемости данного заболевания в российской популяции. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека [14], заболеваемость хроническим вирусным гепатитом С на территории Российской Федерации в 2018 г. составила 42,16 случая на 100 000 населения (0,04 %), заболеваемость на территории Новосибирской области — 83,44 на 100 000 населения (0,08 %). Отмечалось уменьшение частоты выявления больных-носителей вирусного гепатита С среди больных гемофилией Новосибирской области в сравнении с данными 2009 г. [15] (соответственно, 43,1 и 89,9 %). Объяснением может служить увеличение общей численности группы взрослых больных (93 человека в сравнении 74 больными), анализ, проведенный с учетом больных гемофилией легкой степени, а также прирост численности молодых больных 18–24 лет, среди которых не выявлено ни одного случая вирусного гепатита В и С, ввиду более раннего нача-

ла заместительной терапии концентратами факторов свертывания.

Одной из актуальных проблем для больных гемофилией является артериальная гипертензия, значимо повышающая риск развития жизнеугрожающих кровотечений. В основе развития артериальной гипертензии у больных гемофилией, по-видимому, лежит механизм, в котором значимую роль играют воспалительные процессы в почках, нарушение почечной гемодинамики, ишемия почек, повышение активности ренина [15]. Кроме того, у больных исследуемой группы были выявлены заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, желчного пузыря, а также мочекаменная болезнь и хронический вторичный пиелонефрит, преобладавшие в группе больных старше 45 лет.

Таким образом, необходимо уделять внимание не только коррекции терапии гемофилии, но и правильному выбору терапии для лечения сопутствующих заболеваний, избегая при этом полипрагмазии. Недооценка важности правильной фармакотерапии и лекарственных взаимодействий может привести к повышению риска кровотечений. Адекватная заместительная терапия препаратами факторов свертывания больных гемофилией привела к увеличению продолжительности их жизни, уменьшению инвалидизации. Вместе с тем имеется множество нерешенных проблем, затрудняющих физическое и социальное функционирование больных гемофилией.

Проведенный анализ в дальнейшем послужит основой более детального изучения приверженности больных к терапии, необходимости ее коррекции в зависимости от наличия коморбидной патологии в подгруппах больных различного возраста, позволит оценить влияние на качество жизни и социальную активность больных гемофилией.

Литература

1. Hoffman R., Benz E.J., Silberstein L.E. Jr., et al. Hematology: Basic principles and practice. Seventh edition. Elsevier; 2018: 2408.

2. Curtis R., Baker J., Riske B., et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: Demographics, comorbidities, and health status. Am J Hematol. 2015; 90(S2): S11–6. DOI: 10.1002/ajh.24218.

3. Зозуля Н.И., Чернов В.М., Тарасова И.С., Румянцев А.Г. Нерешенные вопросы оказания медицинской помощи пациентам с ингибиторной формой гемофилии в России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2019; 6(2): 48–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53.

4. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey, 2017. https://www.wfh.org/en/data-collection

5. Приказ МЗ РФ № 193 от 07.05.2003 «О внедрении в практику работы службы крови в Российской Федерации метода карантинизации свежезамороженной плазмы». https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=57532

6. Зозуля Н.И. Диагностика и лечение ингибиторной формы гемофилии: диссертация ... д-ра мед. наук. М.; 2010: 228.

7. Witkop M., Lambing A., Divine G., et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: A description of haemophilia pain. Haemophilia. 2012; 18(3): e115–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02709.x.

8. Klamroth R., Pollmann H., Hermans C., et al. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health related quality of life: Results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. Haemophilia. 2011; 17(3): 412–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02435.x.

9. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 14.11.2007 № 705 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным с наследственным дефицитом фактора свертывания крови VIII, дефицитом фактора свертывания крови IX, болезнью Виллебранда». http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=410528&dst=100001#014860550491028157

10. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of the World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013; 19(1): e1–47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.

11. Зозуля Н.И., Румянцев А.Г. Индивидуализированный подход к профилактической терапии пациентов с тяжелой гемофилией А.

References

1. Hoffman R., Benz E.J., Silberstein L.E. Jr., et al. Hematology: Basic principles and practice. Seventh edition. Elsevier; 2018: 2408.

2. Curtis R., Baker J., Riske B., et al. Young adults with hemophilia in the U.S.: Demographics, comorbidities, and health status. Am J Hematol. 2015; 90(S2): S11–6. DOI: 10.1002/ajh.24218.

3. Zozulya N.I., Chernov V.M., Tarasova I.S., Rumyantsev A.G. Unresolved issues of medical care for patients with inhibitory hemophilia in Russia. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii. 2019; 6(2): 48–53. DOI: 10.21682/2311-1267-2019-6-2-48-53. (in Russian).

4. World Federation of Hemophilia Report on the Annual Global Survey, 2017. https://www.wfh.org/en/data-collection

5. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 193 of 05/07/2003 "On the introduction into the practice of the blood service of the Russian Federation the method of quarantine of fresh frozen plasma" https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=57532 (in Russian).

6. Zozulya N.I. Diagnostics and treatment of inhibitory hemophilia: Dissertation Thesis of the Doctor of Medical Sciences. Moscow; 2010: 228. (in Russian).

7. Witkop M., Lambing A., Divine G., et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: A description of haemophilia pain. Haemophilia. 2012; 18(3): e115–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2011.02709.x.

8. Klamroth R., Pollmann H., Hermans C., et al. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health related quality of life: Results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. Haemophilia. 2011; 17(3): 412–21. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2010.02435.x.

9. Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 14.11.2007 No. 705 "On approval of the standard of medical care for patients with hereditary deficiency of blood coagulation factor VIII, deficiency of blood clotting factor IX, von Willebrand disease" http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=410528&dst=100001#014860550491028157 (In Russian).

10. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., et al. Treatment Guidelines Working Group on Behalf of the World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia. 2013; 19(1): e1–47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x.

11. Zozulya N.I., Rumyantsev A.G. Individualized approach to preventive therapy in patients with severe hemophilia A. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii

Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2018; 3(5): 89–94. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-89-94.
12. Collins P.W. Personalized prophylaxis. Haemophilia. 2012; 18(S. 4): 131–5. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02838.x.
13. Reininger A.J., Chehadeh H.E. The principles of PK-tailored prophylaxis. Hamostaseologie. 2013; 33(S. l): S32–5. DOI: 10.1055/s-0037-1619800.
14. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 г. Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019: 254. https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf
15. Блажиевич И.А. Клинические особенности, коморбидность и эффективность терапии гемофилии: диссертация ... канд. мед. наук. Новосибирск; 2009: 165.

i onkologii. 2018; 3(5): 89–94. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-89-94. (in Russian).
12. Collins P.W. Personalized prophylaxis. Haemophilia. 2012; 18(S. 4): 131–5. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02838.x.
13. Reininger A.J., Chehadeh H.E. The principles of PK-tailored prophylaxis. Hamostaseologie. 2013; 33(S. l): S32–5. DOI: 10.1055/s-0037-1619800.
14. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2019: 254. https://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyy-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf. (in Russian).
15. Blazhievich I.A. Clinical features, comorbidity and effectiveness of hemophilia therapy: Dissertation Thesis of the Candidate of Medical Sciences. Novosibirsk; 2009: 165. (in Russian).

Информация об авторах

Бабаева Татьяна Николаевна*, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2708-1133

Сибирцева Вера Николаевна, врач-гематолог консультативно-диагностической поликлиники, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»,
e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2559-2538

Юданов Анатолий Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной и детской хирургии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач, ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница»,
e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6290-1638

Шпагина Любовь Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации (педиатрического факультета), ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»,
e-mail: info@gbuzgkb2.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0803-382X

Хальзов Константин Васильевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: zdrav@nso.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1665-3543

Information about the authors

Tatiana N. Babaeva*, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University,
e-mail: babaeva_tatyana@inbox.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2708-1133

Vera N. Sibirtseva, Hematologist, Consultative and Diagnostic Polyclinic, Novosibirsk Regional Clinical Hospital,
e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2559-2538

Anatoly V. Udanov, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Novosibirsk Regional Hospital; Associate Professor of the Department of Hospital Surgery and Children Surgery, Novosibirsk State Medical University; Chief Physician, Novosibirsk Regional Clinical Hospital,
e-mail: gnokb@oblmed.nsk.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-6290-1638

Lyubov A. Shpagina, Dr. Sci. (Med.), Professor, the Head of the Department of Therapy and Medical Rehabilitation of Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University; Chief Physician, Novosibirsk Clinical Hospital No. 2,
e-mail: info@gbuzgkb2.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0803-382X

Konstantin V. Khalzov, Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University,
e-mail: zdrav@nso.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1665-3543

Шебуняева Яна Юрьевна, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5892-1385

Мелехов Семен Петрович, студент 5-го курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: melekhov@outlook.fr
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6962-0641

Поспелова Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: postatgem@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1261-5470

*** Автор, ответственный за переписку**
Поступила: 15.10.2020
Принята в печать: 01.08.2021

Yana Yu. Shebunyaeva, Teaching Assistant at the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University,
e-mail: jana.shebuniaeva@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5892-1385

Semyon P. Melekhov, Student of the Medical Faculty, Novosibirsk State Medical University,
e-mail: melekhov@outlook.fr
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6962-0641

Tatiana I. Pospelova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Novosibirsk State Medical University,
e-mail: postatgem@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1261-5470

*** Corresponding author**
Received 15.10.2020
Accepted 01.08.2021