© Коллектив авторов, 2014

Механизмы формирования сочетанной патологии у больных гемофилией

Ю.А. КОСЯКОВА, И.Л. ДАВЫДКИН, В.Ю. ЗОРЕНКО

Кафедра госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Mechanisms of comorbidity in hemophilia patients

YU.A. KOSYAKOVA, I.L. DAVYDKIN, V.YU. ZORENKO

Department of Faculty Therapy with Course of Transfusiology, Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia

Резюме

Цель исследования. Изучить соматический статус больных гемофилией разной степени тяжести, механизмы развития сочетанной патологии по результатам исследования общей микроциркуляции (МЦ), компонентного состава тела и ключевых параметров метаболизма.

Материалы и методы. Обследовали 120 больных гемофилией. Провели исследование состояния внутренних органов, МЦ методом лазерной допплеровской флоуметрии, компонентного состава тела методом биоимпедансометрии, содержания в крови холестерина, альбумина, железа.

Результаты. Установлено, что частота хронических заболеваний почек, пищеварительной системы, миокарда (по данным электрокардиографии), печени пропорциональна степени тяжести гемофилии. Число заболеваний у 1 больного при тяжелой гемофилии составило 2,5±0,03, при средней тяжести — 1,5±0,02, при легкой — 1,0±0,02. У больных с тяжелой гемофилией частым оказалось сочетание болезней 4 систем, при легкой гемофилии — 2. Изучены механизмы формирования сочетанной патологии у больных гемофилией, к которым относится изменение общей МЦ, снижение перфузии, связанное с избытком жировой массы; развитие железодефицитного состояния, анемии; недостаток белка, минеральных веществ в организме пациентов, тенденция к снижению уровня холестерина в крови, что отражает энергопластический дефицит в организме больных гемофилией.

Заключение. Выявление сопутствующей патологии и механизмов ее формирования при гемофилии позволяет совершенствовать профилактику кровотечений, развития висцеральной патологии у таких больных и улучшать качество их жизни.

Ключевые слова: гемофилия, сопутствующие заболевания, микроциркуляция, компонентный состав тела, параметры метаболизма.

Aim. To study the somatic status of patients with varying degrees of hemophilia, the mechanisms of comorbidity from the results of studies of systemic microcirculation (MC), body composition, and key metabolic parameters.

Subjects and methods. One hundred and twenty hemophilia patients were examined. The authors studied their viscera; MC by laser Doppler flowmetry; body composition parameters by bioelectrical impedance; and blood cholesterol, albumin, and iron levels.

Results. The incidence of chronic diseases of the kidney, digestive system, and myocardium (from electrocardiographic findings), and liver was found to be proportional to the severity of hemophilia. The number of diseases per patient with mild, moderate, or severe hemophilia was 1.0±0.02, 1.5±0.02, and 2.5±0.03, respectively. Four and two systems were ascertained to be commonly affected in patients with severe and mild hemophilia, respectively. The investigators studied the comorbidity mechanisms that included changed systemic MC; a decreased perfusion associated with excess fat mass; evolving iron-deficiency; anemia; protein and mineral deficiencies; and a tendency to lower blood cholesterol levels, which reflected energoplastic wastes in hemophilia patients.

Conclusion. The detection of comorbidity and mechanisms of its development in hemophilia makes it possible to improve the prevention of hemorrhage and visceral pathology in these patients and their quality of life.

Key words: hemophilia, comorbidities, microcirculation, body composition parameters, metabolic parameters.

ИМТ — индекс массы тела
МЦ — микроциркуляция
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт

В последние годы благодаря обеспечению препаратами дефицитных факторов свертывания крови, совершенствованию ортопедической помощи увеличилась продолжительность и улучшилось качество жизни больных гемофилией [1—5]. В России приняты национальные протоколы ведения больных гемофилией, регламентирующие терапию при той или иной клинической ситуации [6]. Для составления индивидуальной программы профилактики, лечения, реабилитации необходимо найти ответы на вопросы, с чем связаны особенности клинических проявлений у больных гемофилией, различные ответы на стандартную терапию, высокая частота сопутствующих заболеваний, резко ухудшающих прогноз гемофилии. Сопутствующими при гемофилии называют болезни сердечно-сосудистой системы, гипертрофию простаты и онкологические заболевания, так называемую возрастную патологию. Однако ишемическая болезнь сердца у больных гемофилией развивается в более молодом возрасте. Авторы едины во мнении, что сопутствующая патология отягощает течение гемофилии [7, 8]. В литературе отсутствуют аргументированные данные о причинах увеличения спектра соматических заболеваний у больных гемофилией.

Цель исследования — изучить соматический статус больных гемофилией разной степени тяжести, механизмы

развития сопутствующей патологии по результатам исследования общей микроциркуляции (МЦ), компонентного состава тела и ключевых параметров метаболизма.

Материалы методы

Обследовали в амбулаторном режиме и при госпитализациях по поводу кровотечений 120 больных гемофилией, зарегистрированных в НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России. Из них 42% больных с тяжелой формой (дефицитный фактор свертывания крови менее 1%), средний возраст 30,9±0,9 года, 36% со средней степенью тяжести (дефицитный фактор 1—5%), средний возраст 29,8±1,1 года, 22% с легкой гемофилией (дефицитный фактор более 5%), средний возраст 30,7±1,3 года. Контрольную группу составили 75 практически здоровых мужчин в возрасте от 18 до 45 лет (28±1,5 года). МЦ исследовали методом лазерной допплеровской флоуметрии с помощью прибора ЛАКК-02 (Россия) в покое и при функциональной окклюзионной пробе [9]. Компонентный состав тела изучали методом биоимпедансометрии на анализаторе InBody 220 («Biospace», США) с применением 8-точечного тактильного электрода для оценки сегментарного биоэлектрического импеданса тканей. Содержание в крови холестерина, альбумина, железа определяли на автоматическом биохимическом анализаторе «Hitachi-902» («Roche», Япония). Группы крови по системе АБ0 определяли перекрестным способом и с помощью моноклональных антител.

Статистическую обработку данных исследования выполняли с помощью статистического пакета SPSS 12.0 и Statistica 7.0.

Результаты

Сопутствующие заболевания внутренних органов диагностированы у 86% больных гемофилией, распространенность которых различалась в зависимости от степени тяжести гемофилии **(табл. 1)**. У больных гемофилией распространенность болезней почек и мочевыводящей системы (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь), желудочно-кишечного тракта — ЖКТ (хронический гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, эзофагит, неспецифический язвенный колит, проктит, синдром Маллори—Вейсса) и сердца (нарушения ритма и проводимости по электрокардиографическим признакам) прямо пропорциональна тяжести гемофилии. Это свидетельствует об их патогенетической связи с основным заболеваний. Вирусные гепатиты (В и С) встречались при тяжелой гемофилии в 32% случаев, а при средней — в 15%, при легкой — в 6%, что, очевидно, связано с более частым введением препаратов крови при тяжелой гемофилии. Стоматологическая патология в виде периодонтитов, пародонтоза, кариеса диагностирована при тяжелой форме гемофилии в 32% случаев, при средней — в 50%, при легкой — в 19%, что указывает на отсутствие очевидной связи воспалительно-деструктивных заболеваний в тканях ротовой полости с тяжестью гемофилии. Гипертоническая болезнь диагностирована в 6% случаев при тяжелой гемофилии, в 4% при средней и в 13% при легкой. Заболевания желчевыводящих путей (хронические холециститы и желчнокаменная болезнь), хронические панкреатиты наблюдались как при тяжелой (10%), так и при легкой гемофилии (6%). Заболевания ЦНС (нейроциркуляторная дистония, острое нарушение мозгового кровообращения, эпилепсия) диагностированы при тяжелой гемофилии в 3% случаев, при легкой — в 6%. Только у больных с тяжелой гемофилией выявили варикозную болезнь вен нижних конечностей (3%), хронический бронхит (3%).

Число пораженных органов и систем увеличивалось по мере нарастания степени тяжести гемофилии. При легкой гемофилии наиболее частым (56%) было сочетание патологии 2 систем. При гемофилии средней тяжести сочетанная патология 2, 3 и 4 систем встречалась у 27, 19 и 4% пациентов соответственно. У больных с тяжелой гемофилией сочетание болезней четырех систем отмечено у 23% пациентов. Число хронических заболеваний у 1 больного при тяжелой гемофилии составило в среднем 2,5±0,03, при средней тяжести — 1,5±0,02, при легкой — 1,0±0,02; средний возраст в данных группах обследованных был практически одинаковым.

Проанализированы 300 случаев госпитализаций больных гемофилией по поводу кровотечений различной локализации: 58% гемартрозы, 22% гематомы, 5% кровотечения из ЖКТ на фоне хронического гастрита или язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, парапроктита. Почечные кровотечения, в основном по типу микрогематурии, диагностированы у 5% пациентов с хроническим пиелонефритом и/или мочекаменной болезнью. По группам крови госпитализированные больные распределились следующим образом: 0 (I) группа крови — у 38%, А (II) — у 33%, В (III) — у 21%, АВ (IV) — у 8%; Rh+ — 85%, Rh– — 15%. При всех группах крови преобладала тяжелая форма гемофилии: при 0 (I) группе крови 52,1%, при А (II) 60%, при В (III) 69,2%, при АВ (IV) 66,6%.

На **рисунке** представлены данные, характеризующие распределение пациентов по группам крови при кровотечениях различной локализации. Доля лиц с 0 (I) группой крови увеличена при кровотечениях из мочевыводящей системы и почек (55%), из ЖКТ (46%), из ран (50%). Доля лиц с В (III) группой крови больше при гематомах (34%), из ран (41%), при луночных или десневых (38%), а также носовых (40%) кровотечениях; очевидно, это связано с группоспецифическими особенностями системы гемостаза [10].

Для характеристики энергопластического потенциала организма у госпитализированных по поводу кровотечений больных гемофилией в крови определили параметры обмена **(табл. 2)**, анализ проводили в группах, однородных по степени тяжести гемофилии и группам крови. Известно, что с АБ0-групповой принадлежностью крови ассоциированы некоторые особенности метаболизма у здоровых лиц [11].

Сведения об авторах:

Давыдкин Игорь Леонидович — д.м.н., проф., дир. НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии, зав. каф. госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет

Зоренко Владимир Юрьевич — д.м.н., проф., рук. отд. гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России

Контактная информация:

Косякова Юлия Анатольевна — к.м.н., асс. каф. госпитальной терапии с курсом трансфузиологии, ученый секретарь НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099 Самара, ул. Чапаевская, д. 89; тел.: +7(846)264-7972, +7(846)264-7972; e-mail: Kossyyy1@yandex.ru

Таблица 1. **Распространенность (в %) сопутствующей патологии у больных гемофилией различной тяжести**

Параметр	Гемофилия		
	тяжелая	средняя	легкая
Болезни почек	61	27	19
Болезни пищеварительной системы	39	23	13
Патология миокарда по данным ЭКГ	58	31	31
Хронический вирусный гепатит (В и С)	32	15	6
Стоматологическая патология	32	50	19
Артериальная гипертония	6	4	2
Патология желчевыводящих путей	3	0	6
Патология ЦНС	3	0	6
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	3	0	0
Патология дыхательной системы	3	0	0
Среднее число заболеваний или состояний у одного больного	2,5±0,03	1,5±0,02	1,0±0,02
Нет сопутствующей патологии	3	15	31

Примечание. ЦНС — центральная нервная система.

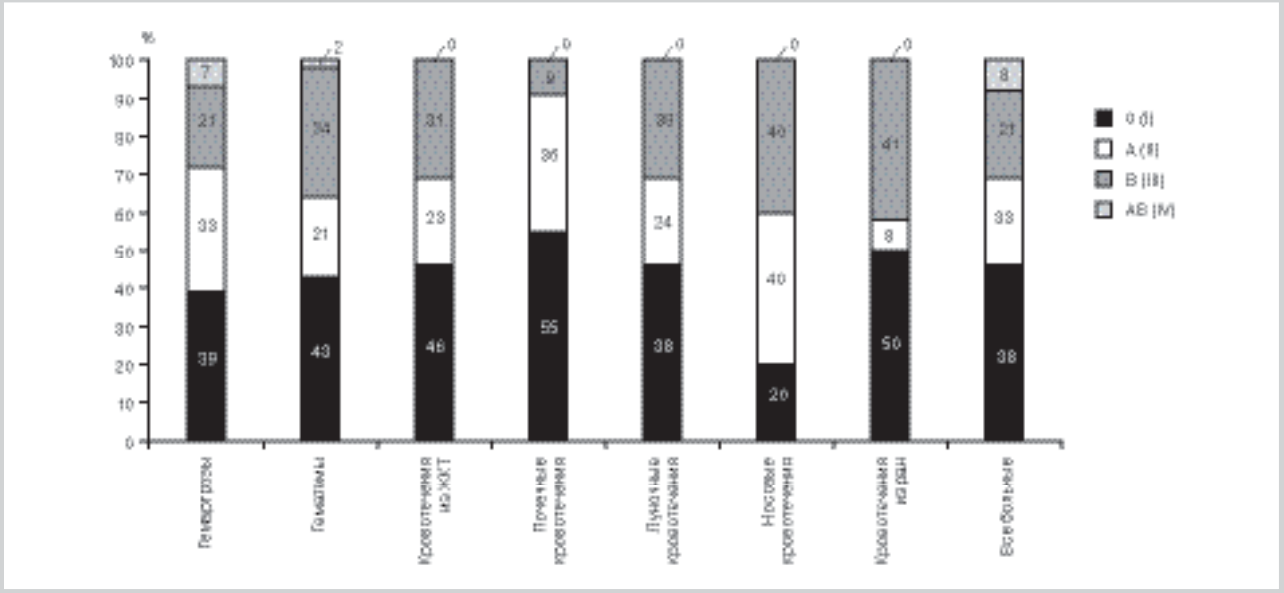
Таблица 2. **Параметры обмена в крови больных с разной степенью тяжести гемофилии и АБ0-групповой принадлежностью крови**

Тяжесть гемофилии	Группа крови			
	0 (I)	A (II)	B (III)	AB (IV)
		Холестерин, ммоль/л		
Легкая	2,9±0,35	3,5±0,25	4,88±0,23	3,5±0,15
Средняя	4,0±0,3	4,12±0,38	3,4±0,32	4,5±0,31
Тяжелая	4,03±0,27	3,27±0,12	3,5±0,21	3,8±0,16
Контроль	5,10±0,1	4,93±0,20	5,16±0,22	4,98±0,40
		Альбумин, г/л		
Легкая	34,7±0,96	41,0±0,73	41,8±1,31	42,6±0,73
Средняя	41,11±1,64	38,1±0,95	37,15±0,96	41,8±2,88
Тяжелая	31,0±3,88	37,2±1,64	30,42±1,53	46,89±2,0
Контроль	40,3±1,23	39,8±0,96	42,2±0,73	42,1±1,31
		Железо, мкмоль/л		
Легкая	13,47±3,04	24,6±2,04	18,76±3,15	28,4±10,1
Средняя	12,2±1,27	17,76±2,59	8,85±3,75	12,64±2,45
Тяжелая	15,62±1,88	14,22±1,69	15,55±2,22	16,56±3,22
Контроль	20,8±3,20	19,2±1,6	20,0±1,86	21,2±2,17

У больных гемофилией в крови содержание холестерина — основного компонента клеточных мембран имело тенденцию к снижению. Содержание альбумина как показателя синтетической функции печени и одного из основных детоксикантов в организме при любой степени тяжести гемофилии было максимальным при группе крови АВ (IV). Концентрация железа в крови больных была в основном ниже, чем в контроле, за исключением показателей у пациентов с легкой гемофилией с группами крови А (II) и АВ (IV). Повышенный уровень сывороточного железа отмечен при почечных кровотечениях в 25% случаев. Железодефицитное состояние наблюдалось при кровотечениях из ЖКТ в 75% случаев, при гематомах — в 63%, при кровотечениях из ран — в 40%, при гемартрозах — в 34%, носовых кровотечениях — 25%. Как известно, дефицит железа приводит к развитию гемической и тканевой гипоксии, что уменьшает репаративный потенциал тканей, способствует нарушению функций внутренних органов, мышц, системы эритропоэза, замедляет восстановление клеточного состава крови после геморрагий.

Для изучения механизмов формирования сочетанной патологии у больных гемофилией проанализированы клинические симптомы с учетом индекса массы тела (ИМТ), массы жировой и мышечной ткани **(табл. 3)**. Обращает внимание значительный разброс данных, характеризующих массу тела взрослых больных гемофилией: от 32,6 до 107 кг. У 56,3% пациентов выявлено отклонение от идеальной массы тела. ИМТ у 43,7% больных гемофилией был в пределах нормы, у 12,5% — низкий, у 31,3% — выше нормы, у 12,5% соответствовал ожирению I степени. Среди пациентов с болезнями ЖКТ по сравнению со всеми больными гемофилией больше доля лиц с низким ИМТ — в 1,8 раза. Болезни почек, изменения миокарда чаще встречались при нормальном и повышенном ИМТ. У больных с гематомами больше, чем при общем распределении, была доля лиц с ожирением I степени.

Данные о составе тела больных гемофилией по результатам биоимпедансометрии [12] **(табл. 4)** свидетельствуют, что из них у 62,5% имелся избыток жировой ткани, у 25% при различных ИМТ масса мышц была ниже индивидуальных норм, недостаток мышц составил при низком ИМТ 9,5±2,1 кг, нормальном ИМТ — 5,0±1,1 кг, при повышенном ИМТ — 2,0±1,0 кг, при ожирении I степени — 0,35±0,15 кг.



Распределение больных (в %) гемофилией по группам крови системы АБ0 при кровотечениях различной органной локализации

Таблица 3. **Частота клинических проявлений у больных гемофилией с различным ИМТ, %**

Клинические проявления (100%)	ИМТ, кг/м²			
	<18	18—24,9	25—29,9	>30
Болезни почек	7	46	40	7
Болезни пищеварительной системы	22	45	33	0
Болезни миокарда (по ЭКГ)	6	47	41	6
Гемартрозы	14	36	41	9
Гематомы	8	31	46	15
Все больные	12,5	43,7	31,3	12,5

Следует отметить, что у всех пациентов с ИМТ менее 18,5 кг/м² наблюдался индивидуальный дефицит белка и минеральных веществ, являющихся строительным материалом для мышечной ткани. При нормальном и повышенном ИМТ недостаток белка и минеральных веществ отмечен у 7% пациентов.

Для выяснения роли изменений МЦ в формировании сопутствующей патологии у пациентов с гемофилией проведено исследование микрокровотока неинвазивным методом лазерной допплеровской флоуметрии. Определены асимметричное снижение общей перфузии, перераспределение микрокровотока [13, 14], которые различались у лиц с недостатком мышечной массы, избытком и недостатком массы жира **(табл. 5)**.

В группе больных гемофилией с избытком жировой массы отмечено достоверное снижение перфузии до 17,82±1,05 перф. ед. (p=0,02), что свидетельствует об ухудшении кровоснабжения тканей и может быть условием для формирования патологических процессов во внутренних органах.

Обсуждение

Согласно полученным результатам развитие сочетанных заболеваний у больных гемофилией связано с генетически детерминированными факторами, среди которых тяжесть основного заболевания и АБ0-групповая принадлежность крови, что позволяет формировать группы риска. Так, принадлежность к группе крови 0 (I) больного гемофилией можно рассматривать как фактор риска развития желудочно-кишечных кровотечений при наличии симптомов хронического гастрита, язвенной болезни или почечных. Это обусловливает необходимость углубленного обследования этих органов для выявления симптомов хронических заболеваний.

В развитии органной патологии имеет значение изменение МЦ, которое связано с компонентным составом тела. Для формирования индивидуально достаточной мышечной и жировой массы необходимо включить в реабилитационные мероприятия физические упражнения, обеспечить больных лечебным питанием, сбалансированным по составу белков, жиров и углеводов, с необходимым количеством витаминов (B_1, B_2, A) и минеральных веществ (кальция, магния, железа) [15].

Выяснение звеньев патогенеза сочетанных заболеваний при гемофилии важно для профилактики висцеральной патологии, что уменьшит риск кровотечений и улучшит качество жизни больных.

Заключение

Частота развития хронических болезней почек, пищеварительной системы, миокарда (по данным ЭКГ), печени пропорциональна степени тяжести гемофилии. Чис-

Таблица 4. **Характеристика состава тела больных гемофилией при различном ИМТ**

Показатель	ИМТ, кг/м²			
	менее 18,5	18,5—24,9	25—29,9	30—34,9
	(1)	(2)	(3)	(4)
Масса тела, кг	41,3±8,7	71,1±2,2	89,0±3,3	97,5±9,8
Общий объем воды, л	29,0±7,4	40,2±3,2	44,5±1,53	45,2±0,05
Масса белка, кг	7,4±4,5	10,5±1,0	12,0±0,43 (p_{1-3}=0,02)	11,8±0,35 (p_{1-4}=0,01)
Масса минеральных веществ, кг	2,6±0,5	3,6±0,3	4,37±0,17 (p_{1-3}=0,03)	4,35±0,15 (p_{1-4}=0,01)
Масса жира, кг	2,25±0,75	16,8±4,4 (p_{1-2}=0,01)	28,2±2,8 (p_{1-3}=0,02)	36,1±9,9 (p_{1-4}=0,01)
Масса мышц, кг	20,5±4,6 (p_{1-4}=0,02)	29,6±3,0	34,1±1,3	33,7±1,1
Подкожно-жировая ткань, %	6,15±3,15	23,4±5,9 (p_{1-2}=0,01)	31,5±2,5 (p_{1-3}=0,01)	36,3±6,6 (p_{1-4}=0,02)
Недостаток жира (+), кг Избыток жира (–), кг	7,1±1,8	–6,7±4,4	–7,4±2,1	–25,0±9,9
Недостаток массы мышц, кг	9,5±2,1	5,0±1,1	2,0±1,0	0,35±0,15

Таблица 5. **Параметры общей МЦ у больных гемофилией с недостатком мышечной массы, избытком и недостатком массы жира**

Показатель	Контроль	Недостаток массы мышц			Изменение массы жира	
		менее 2 кг	2—5 кг	более 5 кг	избыток	недостаток
М, перф. ед.	19,00±0,64	19,18±1,22	21,67±4,00	19,06±2,16	17,82±1,05 (p=0,02)	23,21±2,44
δ, перф. ед.	1,24±0,09	1,77±0,61	1,25±0,27	1,45±0,14	1,16±0,14	2,41±0,56 (p=0,01)
Показатель шунтирования	1,30±0,07	1,67±0,11	1,21±0,14	1,45±0,21	1,43±0,14	1,58±0,09

Примечание. p — по сравнению с контролем.

ло заболеваний у одного больного при тяжелой гемофилии составило 2,5±0,03, при средней тяжести — 1,5±0,02, при легкой — 1,0±0,02. У больных с тяжелой гемофилией частым было сочетание болезней четырех систем, при легкой гемофилии — двух систем.

Определены механизмы формирования сочетанной патологии у больных гемофилией, к которым относятся изменение общей МЦ, снижение перфузии, связанное с избытком жировой массы; развитие железодефицитного состояния, анемии; недостаток белка, минеральных веществ в организме пациентов по данным биоимпедансометрии, тенденция к снижению уровня холестерина в крови, отражающие энергопластический дефицит в организме больных гемофилией.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Галстян Г.М. и др.* Опыт применения препарата коагил-VII при ортопедических операциях у больных с ингибиторной гемофилией А. Вопр гематол, онколол и иммунопатол в педиатр 2011; 3: 35—40.
2. *Зоренко В.Ю., Галстян Г.М., Полянская Т.Ю. и др.* Сравнение гемостатического действия препаратов рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII. Вопр гематол, онколол и иммунопатол в педиатр 2011; 4: 16 —22.
3. *Van der Berg H.M., Dunn A., Fischer K. et al.* Prevention and treatment of musculoskeletal disease in the haemophilia population: role of prophylaxis and synovectomy. Haemophilia 2006; 12: 159—168.
4. *Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Shapiro A.D. et al.* Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 2007; 357 (6): 535—544.
5. *Peyvandi F., Klamroth R., Carcao M. et al.* Management of bleeding disorders in adults. Haemophilia 2012; 18 (Suppl. 2): 24—36.
6. *Андреев Ю.Н., Баркаган З.С., Буевич Е.И. и др.* Национальные стандарты Российской Федерации. Протоколы ведения больных: Болезнь Виллебранда (ГОСТ Р 52600.1—2008). Гемофилия (ГОСТ Р52600.3—2008). М: Ньюдиамед 2009.
7. *Блажиевич И.А.* Клинические особенности, коморбидность и эффективность терапии гемофилии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск 2009.
8. *Maechel A.L., Levy F., Faradji A., Steib A.* Off-pump myocardial revascularization in a patient with haemophilia A: a case report and operative strategies. Haemophilia 2012; 18: 1—41.
9. *Крупаткин А.И., Сидоров В.В.* Лазерная допплеровская флоуметрия микроциркуляции крови: пособие для врачей. М: Медицина 2005.
10. *Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А.* Общие закономерности и группоспецифические особенности изменений системы гемостаза у больных гемофилией. Труды III Сибирской научно-практической конференции гематологов «Баркагановские чтения» Барнаул, 2010; 161—163.
11. *Гильмиярова Ф.Н., Радомская В.М., Гергель Н.И. и др.* Группы крови: биологическая вариабельность клеточного состава и метаболизма в норме и патологии. М: Известия 2007.
12. *Косякова Ю.А., Куртов И.В., Давыдкин И.Л.* Изучение состава тела методом биоимпедансометрии у больных с гемофилическими артропатиями. Мед альманах 2011; 3: 180—181.
13. *Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А., Куртов И.В. и др.* Состояние общей микроциркуляции у больных гемофилией. Вестн РУДН 2010; 4: 197—198.
14. *Давыдкин И.Л., Косякова Ю.А.* Исследование микроциркуляции у больных гемофилией. Тер арх 2012; 7: 58—60.
15. *Сазонова О.В., Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л.* Пищевой статус у больных гемофилией с поражением суставов. Вопр питания 2011; 6: 47—51.

Поступила 30.04.2013