DOI 10.34883/Pl.2021.7.3.011
УДК 616-005.4

Рыбина О.В.¹, Сахин В.Т.², Губкин А.В.¹, Свиридова А.В.¹, Рукавицын О.А.³

¹ Центральная клиническая больница ОАО «РЖД», Москва, Россия

² 1586 Военный клинический госпиталь, Подольск, Россия

³ Главный военный клинический госпиталь имени Н.Н. Бурденко, Москва, Россия

Rybina O.¹, Sakhin V.², Gubkin A.¹, Sviridova A.¹, Rukavitsyn O.³

¹ Central Clinical Hospital of JSC Russian Railways, Moscow, Russia

² 1586 Military clinical hospital, Podolsk, Russia

³ Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko, Moscow, Russia

Терапия парентеральными препаратами железа для коррекции анемии у пациентов с гастроэнтерологическими заболеваниями

Intravenous Iron for Correction of Anemia
in Patients with Digestive Diseases

Резюме

Введение. Анемия – одно из наиболее часто встречающихся осложнений у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и хроническими заболеваниями печени. Для коррекции анемии в клинической практике все чаще применяют препараты железа, вводимые парентерально. Однако такая терапия может привести к избытку железа и ухудшить течение основного заболевания. Понимание патогенеза анемии важно для подбора терапии и минимизации риска осложнений.

Материалы и методы. Проанализированы 10 пациентов с гастроэнтерологической патологией. Средний возраст составил 52,5 года. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 5 пациентов с ЖДА, протекающей на фоне патологии гепатобилиарной системы (ЗГБС), 2-я группа – 5 пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), осложненными анемией хронических заболеваний.

Результаты. В обеих группах не было зарегистрировано достоверного прироста эритроцитов и гемоглобина ($p > 0,05$), что, скорее всего, связано с коротким периодом наблюдения. При оценке феррокинетики выявлена статистически значимая положительная динамика всех показателей во 2-й группе ($p < 0,05$), в 1-й группе достоверно изменился только показатель ферритина ($p = 0,009$).

Заключение. Необходимо дальнейшее исследование пациентов с гастроэнтерологической патологией, осложненной анемией, для формирования окончательного заключения об эффективности и целесообразности применения парентеральных форм препаратов железа у данных категорий пациентов.

Ключевые слова: анемия, гемоглобин, ферритин, желудочно-кишечный тракт, воспалительные заболевания кишечника, хронические заболевания печени, парентеральные препараты железа, токсический избыток железа.

Abstract

Introduction. Anemia is one of the most common complications in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and chronic liver disease. In clinical practice, the intravenous iron is frequently administered. However, this therapy can lead to excess iron and cause exacerbation of the disease. Understanding the pathogenesis of anemia is important for the selection of therapy and minimizing the risk of complications.

Materials and methods. 10 patients with gastroenterological pathology were analyzed. The average age was 52.5 years. The patients were divided into 2 groups: the first group – 5 patients with hepatobiliary system disease complicated by IDA, the second group – 5 patients with inflammatory bowel diseases (IBD) complicated by anemia of chronic diseases (ACD).

Results. A statistically increased level of erythrocytes, hemoglobin, hematocrit in the both groups was not revealed ($p>0.05$). Statistically significant positive dynamics of all ferrokinetic parameters was detected in the group 2 ($p<0.05$). Only the ferritin indicator was changed significantly in the group 1 ($p=0.009$).

Conclusion. Further study of patients with gastroenterological pathology complicated by anemia is required to form a final conclusion on the effectiveness and appropriateness of the intravenous iron administration in these categories of patients.

Keywords: anemia, hemoglobin, ferritin, gastrointestinal tract, inflammatory bowel disease, chronic liver disease, intravenous iron, toxic excess of iron.

■ ВВЕДЕНИЕ

В основе этиопатогенеза ряда воспалительных заболеваний пищеварительной системы лежат иммуноопосредованные реакции, которые определяют как ремитирующий характер течения патологии, так и влияние на другие системы организма [1, 2]. Более чем у 70% пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и печени могут диагностировать снижение гемоглобина [3, 4]. Важно отметить, что анемияотягощает течение основного заболевания и ухудшает его прогноз, увеличивает вероятность госпитализации, а также отрицательно влияет на качество жизни пациента [5, 6].

Наиболее часто для коррекции анемии в клинической практике используют препараты железа, причем в последнее время предпочтение отдается парентеральным формам из-за их высокой эффективности, лучшей переносимости, минимального влияния на слизистую ЖКТ [7–9].

Однако при внутривенном введении железосодержащие комплексы взаимодействуют непосредственно с тканевыми макрофагами, минуя систему дуоденальных ферротранспортеров, регулирующую гомеостаз данного микроэлемента. Это имеет решающее значение, особенно потому, что не существует физиологического пути для удаления избыточного железа из организма [10–12]. Нарушение баланса может привести к перегрузке железом. Гиперферритинемия ускоряет реакцию Фентона, вызывая оксидативный стресс и повреждение тканей, которое преимущественно происходит в скомпрометированных воспалением органах [10].

Таким образом, необходимо понимание механизмов развития анемии для подбора адекватного лечения у каждого пациента с воспалительным заболеванием кишечника либо печени. Крайне важно соблюдать осторожность при использовании внутривенных препаратов железа у этой категории пациентов. В то же время правильно подобранная терапия повысит качество жизни и минимизирует риск появления осложнений и усугубления течения основного заболевания.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы 10 пациентов (4 женщины и 6 мужчин) с гастроэнтерологической патологией, проходивших обследование и лечение в ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» с 2020 по 2021 г. Средний возраст составил 52,5 года (от 30 до 75 лет).

Пациенты были разделены на 2 группы: по локализации основного заболевания и по варианту анемии. В первую группу вошли 5 пациентов с ЖДА, протекающей на фоне патологии гепатобилиарной системы (ЗГБС), во вторую группу – 5 пациентов с АХЗ, развившейся в результате воспалительного заболевания кишечника (ВЗК).

Обследование и установление диагноза во всех группах проводилось в условиях гастроэнтерологического и гематологического отделения ЧУЗ ЦКБ «РЖД-Медицина» от 1 года до 5 лет на момент диагностики анемии.

Всем пациентам производилась оценка показателей клинического анализа крови: число эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина, уровень гематокрита, рассчитывали эритроцитарные индексы. Исследование проводилось на гематологическом анализаторе Mindray BC-5300, производство Китай.

Для диагностики анемии использовались критерии, предложенные экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (у мужчин уровень гематокрита <39%, гемоглобин <130 г/л; у женщин число гематокрита <36%, гемоглобин <120 г/л) [13].

При распределении по типу анемии пациенты с уровнем ферритина менее 30 нг/мл были отнесены к ЖДА, с уровнем ферритина более 100 нг/мл – к АХЗ. Промежуточный показатель предполагает наличие смешанной формы анемии (АХЗ + ЖДА) [14]. Помимо ферритина оценивались и другие показатели феррокинетики (сывороточное железо (СЖ), общая железосвязывающая способность (ОЖСС), ненасыщенная железосвязывающая способность (НЖСС), трансферрин).

У всех пациентов исследовали уровень витаминов B_{12} , B_9 , лактатдегидрогеназы (ЛДГ), билирубина общего и непрямого, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), С-реактивного белка (СРБ).

Исследование показателей феррокинетики, уровня витаминов групп В, С-реактивного белка производилось на анализаторе Cobas 8000 (производитель Roche, Швейцария).

Исследование билирубина, ЛДГ, печеночных ферментов проводили на автоматическом биохимическом анализаторе Mindray BS-240, производство Китай, в соответствии с инструкцией.

В первую группу пациентов с ЗГБС вошли следующие нозологии: цирроз печени, гепатиты различной этиологии (вирусный, алиментарный).

Таблица 1
Установленная доза внутривенного железа для коррекции анемии и восстановления депо железа

Table 1
Estimated total intravenous iron required to correct anaemia and reconstitute iron stores

Гемоглобин (г/дл) Hemoglobin (g/dL)	Масса тела <70 кг Body weight <70 kg	Масса тела ≥70 кг Body weight ≥70 kg
≥10	1000 мг / mg	1500 мг / mg
7–10	1500 мг / mg	2000 мг / mg
<7	2000 мг / mg	2500 мг / mg

Примечание: общая доза вводилась в виде однократных инфузий 500 мг или 1000 мг железа.

Note: the total iron dose was administered as a single infusion of 500 mg and 1000 mg.

С целью верификации диагноза проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) брюшной полости и забрюшинного пространства; эластометрия печени; лабораторная диагностика биохимических показателей (все фракции билирубина, АЛТ, АСТ, ЩФ).

Группу ВЗК составили неспецифический язвенный колит; язвенный колит, ассоциированный с инфекцией *Clostridium difficile* (псевдомембранозный колит); болезнь Крона. Диагноз устанавливался на основании эндоскопического исследования кишечника, гистологического исследования биоптатов слизистой оболочки ЖКТ, исследования кала на токсины клостридий (*Clostridium Difficile*) А и В.

Всем пациентам проводилась парентеральная терапия препаратами железа (железа гидроксид сахарозный комплекс / железа карбоксимальтозат). В обеих группах расчет дозы препарата проводился с учетом уровня гемоглобина и веса пациента [15] (табл. 1).

Согласно Blunden R.W. et al. [16], парентеральное введение приводит к быстрому восполнению запасов железа с пиковой концентрацией ферритина через 7–9 дней после инфузии. Гемоглобин повышается в течение 2–3 недель после введения препарата [17]. В нашем исследовании контроль показателей крови проводился на 9–11-й день после инфузии препаратов железа.

У результатов показателей клинического анализа крови рассчитывали среднее арифметическое (M), стандартную ошибку среднего (m). Для оценки достоверности изменений параметров после проведенной терапии использовали парный р-критерий Стьюдента. Изменения показателей считали достоверными при уровне статистической значимости (р) менее 0,05. Для статистической обработки результатов исследований создана база данных в программе MS Excel из пакета прикладных программ MS Office 2010.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средние значения показателей красного роста кроветворения и показателей феррокинетики до и после терапии представлены в табл. 2 и 3 соответственно.

У пациентов с ВЗК анемия носит нормохромный нормоцитарный характер, уровень ферритина до терапии 152,95 нг/мл. Остальные показатели феррокинетики также находятся в пределах нормальных значений

Таблица 2

Показатели крови до и после парентеральной терапии препаратами железа в обеих группах, М (m)

Table 2
Blood counts before and after intravenous iron therapy in both groups, M (m)

Показатели красного ростка кро- ветворения до и после терапии, М (m) / Red blood cells counts before and after therapy, M (m)	Группы пациентов / Patient groups	
	1-я группа: ВЗК, осложненное АХЗ / Group 1: IBD complicated by ACD (n=5)	2-я группа: ЗГБС, осложнен- ное ЖДА / Group 2: HBSD complicated by IDA (n=5)
Эритроциты (RBC) – 4,24–5,65 ×10 ¹² /л (10 ¹² /l)	3,21 (±0,32) / 3,10 (±0,36)	4,21 (±0,56) / 4,39 (±0,49)
Концентрация гемоглобина (HGB), г/л / g/l >120 у женщин, >130 у мужчин	93,4 (±5,55) / 89,6 (±8,07)	107,8 (±6,51) / 111 (±4,85)
Гематокрит (HCT) – 39,1–51,3%	28,18 (±1,73) / 28,18 (±2,43)	34,36 (±3,62) / 37,06 (±2,87)
Средний объем эритроцита (MCV) – 86–102 фл / fl	90,04 (±5,57) / 92,54 (±5,01)	83,08 (±4,12) / 86,06 (±4,18)
Среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) – 27–34 пг / pg	29,98 (±2,44) / 29,58 (±2,35)	25,54 (±2,22) / 26,58 (±1,84)
Ширина распределения эритроцитов, коэффициент вариации (RDW-CV) – 11,4–15,29%	14,14 (±0,60) / 15,74 (±0,69)	17,06 (±0,56) / 17,26 (±1,60)
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците (MCHC) – 315–350 г/л / g/l	330,8 (±9,35) / 318,2 (±9,46)	305,2 (±11,24) / 308,8 (±11,31)
Ширина распределения эритроцитов, стандартное отклонение (RDW-SD) – 38,3–51,62 фл / fl	49,14 (±1,43) / 52,7 (±1,13)	51,96 (±5,03) / 56,54 (±4,88)
Относительное количество ретикуло- цитов (RET%) – 0,67–1,92%	1,31 (±0,16) / 2,73 (±0,43)	1,84 (±0,40) / 3,974 (±0,49)

либо немного ниже нормы, что подтверждает основной патогенетический механизм анемии.

Для 2-й группы, напротив, присуща гипохромная микроцитарная анемия. Уровень ферритина до терапии составляет 24,66 нг/мл, что соответствует критериям ЖДА.

При оценке динамики уровня ферритина обращает на себя внимание значимое превышение этого показателя после проведенной терапии в обеих группах: в первой группе более 3 норм, во 2-й – свыше 1,5 нормы от верхней границы референсного значения. Возможно, в исследуемых группах целесообразнее использовать формулу Ганзони [30]: общий дефицит железа [мг] = масса тела [кг] × (целевой гемоглобин – фактический гемоглобин [г / дл]) × 0,24 + 500, для более точного расчета дозы железа, необходимой каждому конкретному пациенту.

Пациентам проведен сравнительный анализ показателей до и после терапии препаратами железа, представленный в табл. 4.

В обеих группах не было зарегистрировано достоверного прироста эритроцитов и гемоглобина. Вероятнее всего, отсутствие эффекта от проведенной терапии обусловлено тем, что контроль показателей крови проводился слишком рано. В пользу последней гипотезы говорит

Таблица 3
Показатели феррокинетики до и после парентеральной терапии препаратами железа в обеих группах, М (m)

Показатели феррокинетики, до/после терапии, М (m) Ferrokinetic indicators before and after therapy, M (m)	Группы / Groups	
	1-я группа: ВЗК, осложненное АХЗ / Group 1: IBD complicated by ACD (n=5)	2-я группа: ЗГБС, осложненное ЖДА / Group 2: HBSD complicated by IDA (n=5)
СЖ / serum iron (SG) – 11–28 мкмоль/л / $\mu\text{mol/l}$	9,76 ($\pm 2,04$) / 17,06 ($\pm 4,70$)	6,68 ($\pm 0,56$) / 11,95 ($\pm 1,91$)
ОЖСС / total iron-binding capacity (TIBC) – 44,8–76,1 мкмоль/л / $\mu\text{mol/l}$	45,6 ($\pm 8,05$) / 39,44 ($\pm 7,55$)	73,92 ($\pm 10,73$) / 63,36 ($\pm 9,69$)
НЖСС / unsaturated iron-binding capacity (IRB) – 22,3–61,7 мкмоль/л / $\mu\text{mol/l}$	38,76 ($\pm 8,02$) / 34,46 ($\pm 7,56$)	66,98 ($\pm 9,80$) / 49,08 ($\pm 7,86$)
Трансферрин / transferrin – 2–3,6 г/л / g/l	1,9 ($\pm 0,35$) / 1,656 ($\pm 0,20$)	3,11 ($\pm 0,48$) / 2,41 ($\pm 0,53$)
Ферритин / Ferritin – 30–150 нг/мл / ng/ml	152,95 ($\pm 34,51$) / 498,2 ($\pm 69,53$)	24,66 ($\pm 4,72$) / 244,84 ($\pm 42,21$)

Таблица 4
Сравнительный анализ показателей крови в обеих группах до и после парентеральной терапии препаратами железа, р

Table 4 Comparative analysis of blood count in both groups before and after intravenous iron therapy, p									
Группы пациентов / Patient groups	Показатель клинического анализа крови / Clinical blood test indicator								
	RBC (10 ¹² /l)	Hb (g/l)	HCT (%)	MCV (fl)	MCH (pg)	MCHC (g/l)	RDW-SD (fl)	RDW-CV (%)	RET (%)
1-я группа / Group 1 (n=5)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,01	>0,05	0,01
2-я группа: / Group 2 (n=5)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,002

Таблица 5
Сравнительный анализ показателей феррокинетики до и после парентеральной терапии препаратами железа в обеих группах, р

Группы пациентов / Patient groups	Показатель феррокинетики / iron metabolism indicator				
	СЖ / SG мкмоль/л / $\mu\text{mol/l}$	ОЖСС / TIBC мкмоль/л / $\mu\text{mol/l}$	НЖСС / IRB мкмоль/л / $\mu\text{mol/l}$	Трансферрин / transferrin г/л / g/l	Ферритин / Ferritin нг/мл / ng/ml
1-я группа / Group 1 (n=5)	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	0,009
2-я группа / Group 2 (n=5)	0,02	0,049	0,01	>0,05	0,005

достоверное повышение уровня ретикулоцитов в обеих группах. Это можно расценить как положительный эффект внутривенного препарата железа на красный росток кроветворения.

В то же время в 1-й группе пациентов выявлен статистический прирост показателя RDW-SD ($p=0,01$). В проведенном ранее исследовании [18] у пациентов с АХЗ после парентеральной терапии препаратами железа также было диагностировано статистически значимое изменение только этого эритроцитарного индекса. RDW-SD может быть ранним маркером анизоцитоза и скорее говорит о негативном влиянии такой терапии на показатели красного роста кроветворения.

При оценке феррокинетики выявлена статистически значимая положительная динамика всех показателей во 2-й группе ($p<0,05$), что указывает на достаточное восполнение дефицита железа. При изучении результатов в группе пациентов с ВЗК, осложненными АХЗ, достоверно изменился только показатель ферритина ($p=0,009$). Остальные показатели до терапии находились в пределах нормальных значений, и введение препаратов железа лишь незначительно снизило показатели трансферрина, ОЖСС, НЖСС, косвенно указывая на перенасыщение данным микроэлементом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты показывают, что инфузия препаратов железа достоверно не повлияла на показатели красного роста кроветворения, изменив только уровень ферритина и показатели феррокинетики в группе ЖДА. Однако, учитывая небольшое количество пациентов и короткий период наблюдения, необходимо дальнейшее исследование подобных сочетанных нозологий для формирования окончательного заключения о необходимости применения парентеральных форм препаратов железа у данных категорий пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors declare no conflict of interests.

Вклад авторов: концепция и дизайн: Рыбина О.В., Сахин В.Т., Рукавицын О.А. Сбор, анализ данных: Рыбина О.В., Свиридова А.В., Рукавицын О.А. Подготовка рукописи: Рыбина О.В., Сахин В.Т., Губкин А.В. Рукавицын О.А. Окончательное одобрение рукописи: Рукавицын О.А.

Authors' contribution: concept and design: Rybina O.V., Sakhin V.T., Rukavitsyn O.A. Data collection and analysis: Rybina O.V., Sviridova A.V., Rukavitsyn O.A. Preparation of the manuscript: Rybina O.V., Sakhin V.T., Gubkin A.V., Rukavitsyn O.A. Final approval of the manuscript: Rukavitsyn O.A.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kumar A., Brookes M.J. (2020) Iron Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*, 12 (11): 3478. doi: 10.3390/nu12113478
2. Bergamaschi G., Di Sabatino A., Corazza G.R. (2018) Pathogenesis, diagnosis and treatment of anaemia in immune-mediated gastrointestinal disorders. *Br J Haematol*, 182, pp. 319–329. doi: 10.1111/bjh.15254
3. Gkamprela E., Deutsch M., Pectasides D. (2017) Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol*, 30 (4), pp. 405–413. doi: 10.20524/aog.2017.0152
4. Tulewicz-Marti E., Moniuszko A., Rydzewska G. (2017) Management of anemia in inflammatory bowel disease: a challenge in everyday clinical practice. *Prz Gastroenterol*, 12 (4), pp. 239–243. doi: 10.5114/pg.2017.72096
5. Vegh Z., Kürti Z., Goncz L. (2016) Association of extraintestinal manifestations and anaemia with disease outcomes in patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol*, 51, pp. 848–854. doi: 10.3109/00365521.2016.1140807

6. Mücke V., Mücke M.M., Raine T., Bettenworth D. (2017) Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.*, 30 (1), pp. 15–22. doi: 10.20524/aog.2016.0083
7. Gasche C., Berstad A., Befrits R., Beglinger C., Dignass A., Erichsen K., Gomollón F., Hjortswang H., Koutroubakis I., Kulnigg S. (2007) Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm. Bowel Dis.*, 13, pp. 1545–1553. doi: 10.1002/ibd.20285.
8. Bonovas S., Fiorino G., Allocca M., Lytras T., Tsantes A., Peyrin-Biroulet L., Danese S. (2006) Intravenous versus oral iron for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*, 95: e2308. doi: 10.1097/MD.0000000000002308.
9. Jimenez K., Gasche C., Auerbach M. (2016) On both sides of the ocean. *Blood Transfus.*, 14: 197.
10. Kowdley K.V. (2016) Iron Overload in Patients With Chronic Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 12, pp. 695–698.
11. Mehta K.J., Farnaud S.J., Sharp P.A. (2019) Iron and liver fibrosis: Mechanistic and clinical aspects. *World J Gastroenterol.*, 25 (5), pp. 521–538. doi: 10.3748/wjg.v25.i5.521
12. Sharp P., Srai S.K. (2007) Molecular mechanisms involved in intestinal iron absorption. *World J Gastroenterol*, 13, pp. 4716–4724. doi: 10.3748/wjg.v13.i35.4716
13. WHO, UNICEF, UNU (1998) *Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation.* Geneva: World Health Organization.
14. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. (2015) European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J CrohnsColitis*, 9 (3), pp. 211–222. doi: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
15. Evstatiev R., Marteau P., Iqbal T.; FERG Study Group (2011) FERGicor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 141 (3), pp. 846–853. doi: 10.1053/j.gastro.2011.06.005
16. Baird-Gunning J., Bromley J. (2016) Correcting iron deficiency. *Aust Prescr.*, 39 (6), pp. 193–199. doi: 10.18773/austprescr.2016.069
17. Blunden R.W., Lloyd J.V., Rudzki Z., Kimber R.J. (1981) Changes in serum ferritin levels after intravenous iron. *Ann Clin Biochem*, 18, pp. 215–7. doi: 10.1177/000456328101800405
18. Rybina O., Sahin V., Gubkin A., Sviridova A., Stukova N., Rukavicyn O. (2021) Celesoobraznost' naznacheniya razlichnyh variantov terapii dlya korrekcii anemii u pacientov s gastroenterologicheskoy patologiej [Appropriateness of different variants of therapy for correction of anemia in patients with gastroenterological pathology]. *Gematologiya. Transfuziologiya. Vostochnaya Evropa*, 7 (2), pp. 253–264.

Подана/Submitted: 22.06.2021

Принята/Accepted: 18.07.2021

Контакты/Contacts: Olia.fishka@yandex.ru