

УДК 616.151.5:615.273.5  
DOI: 10.36979/1694-500X-2024-24-1-111-117

## ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ТЯЖЁЛОЙ ФОРМЕ ГЕМОФИЛИИ НА ОСНОВАНИИ ПРИНЦИПОВ FAST-TRACK/EARS ПРОТОКОЛА

С.А. Шутков, А.С. Шутова, А.И. Глебова, Е.А. Киценко

*Аннотация.* В настоящее время существуют протоколы заместительной гемостатической терапии при выполнении хирургических вмешательств у больных тяжелой формой гемофилии, однако фенотипические проявления данного заболевания варьируют, что требует индивидуального подхода в подборе заместительной гемостатической терапии для снижения риска геморрагических и тромботических осложнений. Определяются пути индивидуализации заместительной гемостатической терапии при хирургических вмешательствах у больных гемофилией. Проведено смешанное исследование, основанное на анализе 45 пациентов с тяжелой формой гемофилии, медиана возраста – 46 лет. Всем больным выполнены абдоминальные хирургические вмешательства, 15 пациентам схема заместительной гемостатической терапии определена на основании дооперационного тестирования с помощью интегральных гемостазиологических тестов – тромбодинамики и тромбоэластографии. Реабилитация включала элементы ERAS-протокола. Группу сравнения составили 30 пациентов, гемостаз осуществлялся по общепринятому международному протоколу. В качестве заместительной гемостатической терапии применялись рекомбинантные концентраты FVIII и FIX. Для статистической обработки использовался пакет STATISTICA. На основании тромбоэластографии и теста пространственного роста сгустка была определена персональная доза препарата, время первого введения, интервалы между введениями и общая продолжительность терапии. В 10 случаях из 15 протокол заместительной гемостатической терапии не отличался от мирового стандарта. У 5 пациентов (33 %) применены оригинальные индивидуальные протоколы, что уменьшило суммарную дозу препарата в 2,1 раза. В соответствии с ERAS-протоколом всем 15 пациентам применялась схема ранней активизации и энтерального питания (первые 12–24 часов после операции), при адекватной анальгезии. В результате уменьшена средняя продолжительность пребывания в стационаре в 2,3 раза, экономическая выгода составила 57,4 %. Осложнения тромботического и геморрагического характера не зафиксированы. Проведенное исследование, основанное на элементах протокола ERAS с применением интегральных гемостазиологических тестов, позволило в 33 % случаев подобрать оптимальную, индивидуальную схему заместительной гемостатической терапии, что позволило снизить риск тромботических осложнений, без увеличения риска геморрагических интра- и послеоперационных осложнений, уменьшить риск появления ингибитора к факторам свертывания, а также снизить экономические затраты.

*Ключевые слова:* гемофилия; гемостатическая терапия; абдоминальная хирургия; протокол fast-track/ERAS.

---

## ГЕМОФИЛИЯНЫН ООР ФОРМАСЫНДА ГЕМОСТАТИКАЛЫК АЛМАШТЫРУУЧУ ТЕРАПИЯНЫ FAST-TRACK/EARS ПРОТОКОЛУНУН ПРИНЦИПТЕРИНИН НЕГИЗИНДЕ ЖЕКЕЛЕШТИРҮҮ

С.А. Шутков, А.С. Шутова, А.И. Глебова, Е.А. Киценко

*Аннотация.* Азыркы учурда гемофилиянын оор формасы менен ооругандарга хирургиялык операция жасоодо гемостатикалык алмаштыруучу терапиянын протоколдору бар, бирок бул оорунун фенотиптик көрүнүштөрү ар түрдүү, мунун өзү геморрагиялык жана тромбоздук татаалдашуу коркунучун азайтуу үчүн гемостатикалык алмаштыруучу терапияны тандоодо жеке мамилени талап кылат. Гемофилия менен ооруган бейтаптарга хирургиялык операция жасоо учурунда гемостатикалык алмаштыруучу терапияны жекелештирүү жолдору аныкталган. Аралаш изилдөө гемофилиянын оор формасы менен ооруган 45 бейтаптын анализинин негизинде жүргүзүлгөн, алардын орточо жашы 46 жаш болгон. Бардык бейтаптарга абдоминалдык хирургиялык операциялар жасалды, 15 бейтапка гемостатикалык алмаштыруучу терапиянын схемасы интегралдык гемостазиологиялык тесттер – тромбодинамика жана тромбоэластография аркылуу операцияга чейинки тестирлөөнүн негизинде аныкталды. Калыбына келтирүү ERAS протоколунун элементтерин камтыйт. Салыштыруу тобу 30 бейтаптан туруп, гемостаз кабыл алынган эл аралык протокол боюнча жүргүзүлдү. Гемостатикалык алмаштыруучу терапия катары рекомбинанттык FVIII жана FIX концентраттары колдонулган. Статистикалык иштетүү үчүн STATISTICA пакети колдонулган. Тромбоэластографиянын жана уюган кандын мейкиндикте өсүү тестинин негизинде дарынын жеке дозасы, биринчи колдонуу убактысы, башкаруу аралыктары жана терапиянын жалпы узактыгы

аныкталды. 15 учурдун 10унда гемостатикалык алмаштыруучу терапия протоколу эл аралык стандарттан айырмаланган эмес. 5 бейтапка (33%) оригиналдуу жеке протоколдор колдонулду, мунун өзү препараттын жалпы дозасын 2,1 эсеге азайтты. ERAS протоколуна ылайык бардык 15 бейтапка эрте активдештирүү жана энтералдык тамактануу схемасы колдонулган (операциядан кийинки алгачкы 12-24 саат), адекваттуу анальгезия менен. Натыйжада стационарда болуунун орточо узактыгы 2,3 эсеге кыскарган, экономикалык пайда 57,4% ды түзгөн. Тромбоздук жана геморрагиялык мүнөздөгү татаалдашуулар катталган эмес. Интегралдык гемостазиологиялык тесттерди колдонуу менен ERAS протоколунун элементтерине негизделген изилдөө 33% учурда гемостатикалык алмаштыруучу терапиянын оптималдуу, жекече режимин тандоого мүмкүндүк берди, мунун өзү тромбоздук татаалдашуулардын коркунучун азайтып, геморрагиялык интра- жана операциядан кийинки татаалдашуулар тобокелдигин жогорулатпастан, уюу факторлоруна ингибитордун пайда болуу коркунучун төмөндөтүп, ошондой эле экономикалык чыгымдарды азайтты.

*Түйүндүү сөздөр:* гемофилия; гемостатикалык терапия; абдоминалдык хирургия; fast-track/ERAS протоколу.

---

## PERSONALIZATION OF SUBSTITUTION HEVOSTATIC THERAPY IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA BASING ON THE PRINCIPLES OF FAST-TRACK/EARS PROTOCOL

*S.A. Shutov, A.S. Shutova, A.I. Glebova, E.A. Kitsenko*

*Abstract.* Currently, there are protocols for hemostatic replacement therapy when performing surgical interventions in patients with severe hemophilia, however, the phenotypic manifestations of this disease vary, which requires an individual approach in the selection of hemostatic replacement therapy to reduce the risk of hemorrhagic and thrombotic complications. The ways of individualization of hemostatic replacement therapy in surgical interventions in patients with hemophilia are determined. Mixed study based on an analysis of 45 patients with haemophilia (average age was 46 years) after abdominal operations. For 15 patients scheme of hemostatic therapy has been based on preoperative testing via integrated tests – thromboelastography and thrombodynamics. We use ERAS protocol. Comparison group included 30 patients, hemostatic therapy has been based on standard protocol. Recombinant factor VIII/IX concentrates were used. We applied STATISTICA package. Basing on thromboelastography and thrombodynamics we determined personalized dose of drug, time of first injection, interval between them and duration of hemostatic therapy. 10 of 15 patients were treated according to standart protocol. 5 patients (33 %) used original personalized protocols, which reduced doze of drug in 2,1 times. In obedience to ERAS protocol we used scheme of early activation and early enteral nutrition. As a result, reduction of the average duration of hospital stay in 2,3 times has been achieved. Economic benefit was 57,4 %. There were neither hemorrhagic nor thrombotic complications. Our study, based on the fast-track/ERAS protocol and the use of integrated hemostatic tests, allowed in 33 % of cases to determine personalized for each patient scheme of substitution hemostatic therapy, thereby diminishing the risk of thrombotic complications, without increasing one of hemorrhagic intra- and postoperative complications, reducing the chance of the occurrence of an inhibitor to clotting factor and decreasing economic costs.

*Keywords:* haemophilia; hemostatic therapy; abdominal surgery; fast-track/ERAS protocol.

**Введение.** Гемофилия – наследственное, сцепленное с X-хромосомой заболевание, характеризующееся поражением плазменной составляющей системы гемостаза [1]. Выделяют два типа гемофилии: гемофилия А, связанная с дефицитом FVIII и гемофилия В, связанная с дефицитом FIX [2, 3]. Несмотря на единый патофизиологический механизм повреждения системы гемостаза при гемофилии, ее фенотипические проявления варьируют, что обусловлено различными видами хромосомных повреждений, приводящих к данной патологии [4–6]. В настоящее время, в зависимости от прокагулянтной активности факторов свертывания в крови, разделяют три степени тяжести гемофилии: тяжелая (уровень факторов свертывания < 1 %), средняя

(уровень факторов свертывания 1–5 %) и легкая степень (уровень факторов свертывания > 5 %) [7]. Единственной возможностью установления контроля над течением гемофилии является возмещение дефицита недостающего фактора свертывания – заместительная гемостатическая терапия [8, 9]. Выделяют 3 группы препаратов заместительной гемостатической терапии: рекомбинантные препараты, плазменные и препараты с шунтирующим механизмом действия – rFVIIa и антиингибиторный коагулянтный комплекс (АИКК).

Проведение заместительной гемостатической терапии сопряжено с риском тромботических осложнений и возникновения ингибитора к недостающему фактору свертывания.

Появление последнего резко утяжеляет течение гемофилии и делает неэффективной заместительную гемостатическую терапию, приводя к непредсказуемым и плохо контролируемым кровотечениям. Также неконтролируемые кровотечения могут возникнуть при неадекватной заместительной гемостатической терапии [10]. Это обуславливает необходимость персонализации схемы заместительной терапии, основываясь на клинико-лабораторных данных конкретного пациента. Успехи заместительной гемостатической терапии позволяют в настоящее время приблизить среднюю продолжительность жизни пациентов, страдающих гемофилией, к популяции людей, неотягощенных данной патологией [7]. Увеличение продолжительности жизни больных с гемофилией обуславливает возрастание числа хирургических вмешательств у данной категории пациентов. Однако нарушения в системе гемостаза определяют необходимость применения особенной тактики ведения больных в до-, интра- и послеоперационном периодах [11, 12]. В последнее время все большее значение приобретает так называемый протокол *fast-track/ERAS*-терапии, включающий в себя элементы до-, интра- и послеоперационного ведения пациентов [2, 5, 13]. Возможно, применение *fast-track/ERAS*-протокола в сочетании с персонализацией заместительной гемостатической терапии позволит поднять уровень оказания медицинской помощи больным с гемофилией на значительно более высокий уровень.

**Цель** – определить пути индивидуализации заместительной гемостатической терапии при выполнении хирургических вмешательств у больных гемофилией.

**Задачи** – выработать индивидуальную схему заместительной гемостатической терапии при выполнении хирургических вмешательств у больных тяжелой формой гемофилии

1. Оценить возможный риск возникновения тромботических и геморрагических осложнений при выбранной схеме терапии.
2. Определить возможность снижения потребления экзогенного фактора свертывания.
3. Доказать возможность безопасного и эффективного использования *fast-track/ERAS*-протокола у больных гемофилией.

**Материалы и методы.** Нами проведено проспективное сравнительное исследование, основанное на анализе данных 45 пациентов с тяжелой формой гемофилии, медиана возраста – 46 лет.

Дизайн исследования определял критерии включения и исключения.

**Критерии включения:** врожденная гемофилия А и В тяжелой формы у лиц мужского пола от 18 лет, которым были выполнены плановые хирургические вмешательства на органах брюшной полости в период с 2018 по 2022 год в хирургическом отделении ФГБУ НМИЦ гематологии.

**Критерии исключения:** из исследования были исключены случаи приобретенной гемофилии.

Среди хирургических вмешательств, выполненных в плановом порядке, лишь одна операция – удаление гигантской кисты брюшной полости (исход массивного внутрибрюшного кровотечения) – была напрямую связана с нарушением плазменного звена гемостаза, т. е. со специфическим геморрагическим проявлением гемофилии (рисунок 1).



Рисунок 1 – Киста брюшной полости (исход внутрибрюшного кровотечения)

Все прочие операции были выполнены в связи с наличием коморбидной патологии. Малоинвазивным эндоскопическим методом было выполнено 40,6 % (таблица 1).

Таблица 1 – Сочетанные хирургические вмешательства были выполнены 19 больным – 42,2 %

Операции	n = 19
Холецистэктомия и грыжесечение	5
Холецистэктомия и эндопротезирование сустава	4
Грыжесечение и эндопротезирование сустава	4
Реконструкция тонкой кишки	2
Реконструкция толстой кишки	1
Гемиколэктомия	1
Грыжесечение паховой и пупочной грыжи	1
Грыжесечение и геморроидэктомия	1

Техника выполнения хирургического вмешательства у больных гемофилией не отличалась от общепринятой. Дренажи устанавливали в большинстве случаев, что обусловлено: необходимостью визуального контроля гемостаза и профилактики возникновения напряженной гематомы, которая препятствует поступлению экзогенного фактора свертывания, что приводит к ухудшению условий местного гемостаза.

Контроль гемостаза осуществлялся рутинными гемостазиологическими тестами – АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) и определение прокагулянтной активности факторов свертывания в крови.

Кроме стандартных рутинных методов нами применялись интегральные методы диагностики гемостаза – ТЭГ (тромбоэластография) и ТД (тромбодинамика, динамика роста сгустка).

Оптимальным методом контроля гемостаза является ТЭГ. В настоящее время в мире существуют две основные модификации тромбоэластографии: классическая ТЭГ и тромбоэластометрия (РОТЭМ). Методики имеют определенные технологические различия, но объединены общим принципиальным устройством.

Суть ТЭГ состоит в оценке состояния системы гемостаза путем исследования вязко-эластических свойств тромба. Рабочий элемент ТЭГ – чашка с образцом крови фиксирована в источнике круговых возвратно-поступательных движений на небольшой угол. В нее погружен стержень, соединенный с датчиком движений. Таким образом, источник и датчик движений разделены образцом крови. Пока кровь жидкая, источник и датчик механически изолированы друг от друга. Выпадение нитей фибрина связывает их и по мере роста сгустка

и увеличения его плотности увеличивается и степень передачи движений с источника на датчик. Лизис тромба демонстрирует обратную картину. Результат компьютерной обработки полученной информации – характерная кривая, графически отражающая процесс тромбообразования и фибринолиза (рисунок 2).

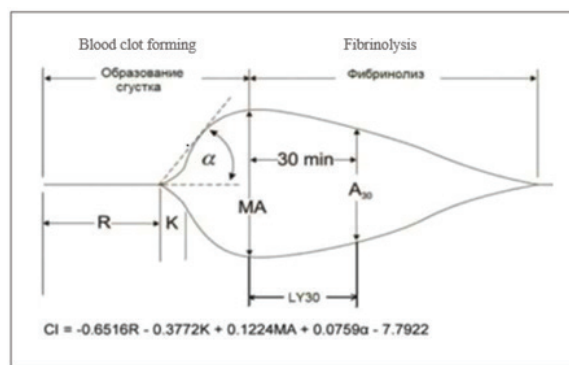


Рисунок 2 – Схематическое изображение кривой ТЭГ

Для ее описания предложено порядка 20 показателей, основные из которых это интервалы  $\tau$  и  $k$ , угол  $\alpha$ , МА (максимальная амплитуда ТЭГ),  $30LY$ . Первые три показателя, описывая динамику тромбообразования, характеризуют, главным образом, состояние системы свертывания, МА характеризует свойства получившегося тромба, а  $30LY$  отражает интенсивность процесса его лизиса.

Анализ результатов ТЭГ позволяет получить интегральную оценку состояния системы гемостаза. Принципиальное отличие ТЭГ от стандартных коагулологических тестов состоит в том, что из известных компонентов системы гемостаза ТЭГ одновременно отражает четыре основных (коагуляционный каскад, тромбоциты,

противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза), причем оценивает их во взаимодействии. ТЭГ позволяет оценить состояние гемостаза в целом, наличие и степень компенсации расстройств в этой системе, общую динамику в режиме реального времени и ответ на лечебные мероприятия.

Измерение параметров ТЭГ проводили согласно стандартной методике на тромбоэластографе *TEG 5000* («Haemoscope Corporation», США). Рекальцификация пробы 340 мкл цитратной крови осуществлялась добавлением в ячейку 20 мкл раствора 0,2 М хлорида кальция. Оценивали параметры: *R* – время реакции от начала теста до достижения амплитуды сигнала 2 мм, т. е. время от начала измерения до образования первых волокон фибрина, *K* – время коагуляции, т. е. время, необходимое для увеличения амплитуды сигнала от 2 до 20 мм, характеризующее кинетику свертывания;  $\alpha$  – угол наклона восходящей части ТЭГ, отражающий скорость свертывания, максимальная амплитуда (МА) параметр, характеризующий конечный этап тромбообразования – полимеризацию фибрина и плотность образовавшегося сгустка. Анализ выполнялся с помощью программного обеспечения *Haemoscope TEG Analytic*.

Тест пространственного роста сгустка (тромбодинамика) – метод диагностики состояния системы свертывания крови, разработанный в лаборатории физической биохимии системы крови Гематологического научного центра на основе анализа пространственно-временной динамики роста фибринового сгустка в системе без перемешивания.

Основная цель метода – диагностика состояния гемостаза с учетом пространственно-неоднородных процессов, происходящих при свертывании крови. Для выполнения теста образец плазмы помещают в измерительную кювету, куда затем вводят пластину-активатор. Далее, измеряя светорассеяние, оценивают размер сгустка в определенные моменты времени.

*Изменяемые параметры:* время задержки свертывания (Tlag), начальная и стационарная скорости роста сгустка. Кроме того, оцениваются факт и степень выраженности спонтанного тромбообразования в свободном пространстве.

Для оценки динамики показателей системы гемостаза тест выполнялся на приборе Тромбоимеджер-2 (ООО «Гемокор», Россия) с использованием в качестве активатора пластиковой пластины, покрытой иммобилизованным тканевым фактором (путь активации системы свертывания тканевым фактором).

В отличие от всех уже применяемых в клинической практике методов оценки состояния плазменного гемостаза, в которых активация свертывания происходит одновременно во всем исследуемом объеме плазмы, в основу метода был положен принцип запуска свертывания на плоской поверхности с нанесенным на нее тромбопластином – активатором свертывания, содержащим тканевый фактор и липиды. Тем самым достигается имитация повреждения стенки сосуда и старта формирования в этом месте тромба, препятствующего кровопотере. В тесте отсутствует перемешивание образца плазмы, характерное для рутинных коагулологических методов, вследствие чего появляется возможность наблюдать процесс роста сгустка вглубь образца плазмы.

Таким образом воссоздаются оба процесса, происходящих в организме: активация свертывающей системы у места с поврежденным эндотелием и дальнейшее распространение процесса свертывания в пространстве. Тест пространственного роста сгустка позволяет оценивать как качество функционирования отдельных блоков системы гемостаза, так и всей системы плазменного гемостаза в целом. Специализированное программное обеспечение позволяет обработать экспериментальные фотографии. Анализ полученных профилей светорассеяния в разные моменты времени дает основные численные параметры теста пространственного роста сгустка (рисунок 3).

Схема заместительной гемостатической терапии была определена 15 пациентам на основании дооперационного тестирования с помощью интегральных гемостазиологических тестов – ТД и ТЭГ.

Группу сравнения составили 30 пациентов, гемостаз которым осуществлялся по общепринятому международному протоколу: *FVIII* 50 МЕ/кг × 2 раза в сутки при тяжелой форме



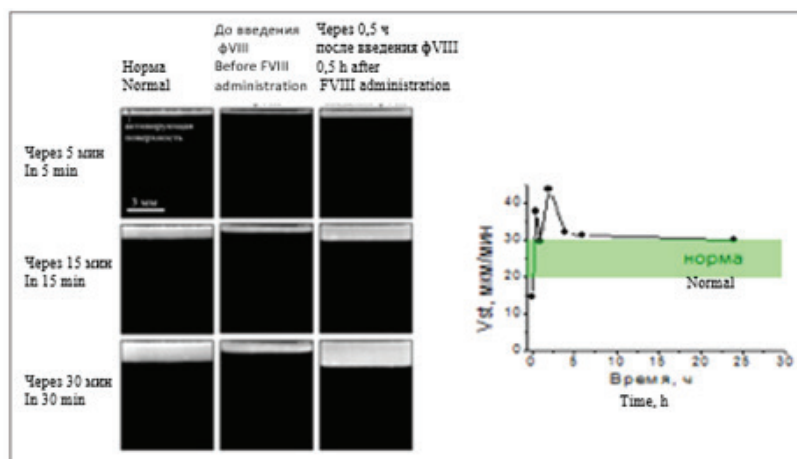


Рисунок 3 – Результаты теста ТД

гемофилии А,  $FIX\ 25\ ME/kg \times 1$  раз в сутки при тяжелой форме гемофилии В.

В качестве заместительной гемостатической терапии применялись рекомбинантные концентраты *FVIII* и *FIX*.

Для статистической обработки использовался пакет *STATISTICA*.

Тактика ведения пациентов в до-, интра- и послеоперационном периодах включала элементы *ERAS*-протокола.

Дооперационное ведение больных в рамках *fast-track/ERAS*-протокола:

- отсутствие механической подготовки кишечника;
- антибиотикопрофилактика;
- отказ от голодания;
- отсутствие премедикации.

Интраоперационное ведение больных в рамках *fast-track/ERAS*-протокола:

- применение анестетиков короткого действия;
- поддержание нормотермии;
- предупреждение водно-солевой перегрузки.

Постоперационное ведение больных в рамках *fast-track/ERAS*-протокола:

- ранняя активизация и энтеральное питание пациента;
- продолжительная эпидуральная анестезия;
- раннее извлечение катетеров и зондов.

**Результаты и обсуждение.** Основываясь на данных тромбозластографии и динамики роста сгустка, нами была разработана

персонализированная, оптимальная для конкретного пациента схема заместительной гемостатической терапии, в рамках которой была определена индивидуальная доза препарата, время первого введения, интервалы между введениями и общая продолжительность терапии. В 10 случаях из 15 протокол заместительной гемостатической терапии не отличался от мирового стандарта. У 5 из 15 больных (33 %) использовались оригинальные индивидуальные протоколы. В соответствии с *ERAS*-протоколом всем 15 пациентам применялась схема ранней активизации и энтерального питания (первые 12–24 часов после операции), при адекватной анальгезии. В результате в группе пациентов, гемостаз которым определялся по индивидуальной программе, потребность в факторах свертывания оказалась меньше в 2,1 раза, была уменьшена средняя продолжительность пребывания этих пациентов в стационаре в 2,3 раза. Экономическая выгода составила 57,4 %. Осложнения тромботического и геморрагического характера не зафиксированы.

Результаты нашего исследования, несмотря на малое количество наблюдений, обусловленное небольшой численностью популяции больных гемофилией, позволяют сформулировать современный протокол периоперационного ведения пациентов данной группы.

Применение персонализированных, оптимальных для конкретного пациента схем заместительной гемостатической терапии, в рамках

использования элементов *fast-track/ERAS*-протокола, позволяет улучшить течение послеоперационного периода и периода восстановления, снизить количество вводимых препаратов заместительной гемостатической терапии, а также уменьшить продолжительность пребывания пациентов в стационаре.

#### Выводы

1. Проведенное исследование, основанное на элементах протокола *ERAS* с применением интегральных гемостазиологических тестов, позволило в 33 % случаев подобрать оптимальную, индивидуальную схему заместительной гемостатической терапии.
2. Ни в одном случае не было зафиксировано ни тромботических, ни геморрагических осложнений, что свидетельствует об эффективности и безопасности выбранной схемы заместительной гемостатической терапии.
3. Потребность в экзогенном факторе свертывания в контрольной группе оказалась в 2,1 раза меньше, чем в группе сравнения.
4. В наших наблюдениях не было ни одного случая послеоперационных осложнений, что доказывает возможность использования *fast-track/ERAS*-протокола у больных тяжелой формой гемофилии.

Поступила: 01.11.23; рецензирована: 16.11.23;  
принята: 20.11.23.

#### Литература

1. *Беляев А.Ф.* Реабилитация пациентов после эндопротезирования тазобедренных суставов / А.Ф. Беляев, Т.А. Кантур, Е.В. Хмелева [и др.] // Вестник восстановительной медицины. 2018: 4 (86). С. 2–6.
2. *Бескоровайная Т.С.* Гемофилия В Лейден: литературные и собственные данные / Т.С. Бескоровайная, В.В. Забненкова, Р.А. Зинченко [и др.] // Генетика. 2021: (57) (10): 1121–1130.
3. *Бескоровайная Т.С.* Комплексная диагностика гемофилии А у российских больных / Т.С. Бескоровайная, Т.Б. Миловидова, О.А. Щагина // Генетика. 2019: (55) (8): 944–954.
4. *Буланов А.Ю.* Тромбоэластография: клиническая значимость теста на функциональный фибриноген / А.Ю. Буланов, К.В. Яцков, Е.Л. Буланова, Н.В. Доброва // Вестник интенсивной терапии. 2017: (1): 5–11.
5. *Иванова Г.Е.* Пилотный проект «развитие системы медицинской реабилитации в Российской Федерации»: предварительные результаты реализации на первом и втором этапах медицинской реабилитации / Г.Е. Иванова, Е.В. Мельникова, А.А. Шмонин [и др.] // Вестник восстановительной медицины. 2017. 2 (78): 10–15.
6. *Санатко М.Д.* Увеличение плотности эритроцитов у больных гемофилией – фактор риска увеличенного количества кровотечений / М.Д. Санатко, Е.С. Шурхина, Д.И. Мустафин, Н.И. Зозуля // Успехи в химии и химической технологии. 2017: (XXXI) (2): 77–83.
7. *Секирин А.Б.* Протокол ранней реабилитации после эндопротезирования крупных суставов / А.Б. Секирин // Вестник восстановительной медицины. 2019: (2): 51–57.
8. *Стилиди И.С.* Стандартизованные алгоритмы ЛФК и физиотерапии как неотъемлемые компоненты программы ускоренной послеоперационной реабилитации в хирургической панкреатологии / И.С. Стилиди, К.В. Лядов, З.А. Коваленко [и др.] // Вестник восстановительной медицины. 2017. № 1 (77). С. 79–84.
9. *Bhat R., Cabey W.* Evaluation and Management of Congenital Bleeding Disorders // *Hematol Oncol Clin North Am.* 2017;31(6):1105-1122. DOI: 10.1016/j.hoc.2017.08.011. PMID: 29078926.
10. *Castaman G., Matino D.* Hemophilia A and B: molecular and clinical similarities and differences // *Haematologica.* 2019: 104 (9). <https://doi.org/10.3324/haematol.2019.221093>.
11. *Li M.Z., Wu W.H., Li L., Zhou X.F., Zhu H.L., Li J.F., He Y.L.* Is ERAS effective and safe in laparoscopic gastrectomy for gastric carcinoma A meta-analysis // *World J Surg Oncol.* 2018: 16 (1):17. DOI: 10.1186/s12957-018-1309-6. PMID: 29373978; PMCID: PMC5787292.
12. *Ly X., Li T., Li H., Liu H.Y., Wang Z., Guo Z.P.* Genetic analysis of a hemophilia B family with a novel F9 gene mutation: A STROBE-compliant article // *Medicine (Baltimore).* 2019: 98 (21):e15688. DOI: 10.1097/MD.00000000000015688. PMID: 31124946; PMCID: PMC6571360.
13. *Takagi K., Yoshida R., Yagi T., Umeda Y., Nobuo-ka D., Kuise T., Hinotsu S., Matsusaki T., Morimatsu H., Eguchi J., Wada J., Senda M., Fujiwara T.* Effect of an enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled trial // *Clin Nutr.* 2019: 38 (1):174–181. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.01.002. PMID: 29373148.