

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-15>

Применение транексамовой кислоты у пациентов с гемофилией А при эндопротезировании коленного сустава

Д.Ю. Петровский,
В.Ю. Зоренко, доктор медицинских наук, профессор,
Т.Ю. Полянская, кандидат медицинских наук,
Е.Е. Карпов,
М.С. Сампиев,
Н.В. Садыкова, кандидат медицинских наук,
Г.В. Мишин,
А.В. Голобоков,
А.А. Королева
 Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава России, Москва
E-mail: v.zorenko@mail.ru

Цель: снизить кровопотерю интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде при эндопротезировании крупных суставов у больных с гемофилией А.

Материал и методы. В исследование включены 29 больных тяжелой формой гемофилии А в возрасте от 28 до 56 лет, которым проводилось эндопротезирование коленного сустава. У всех пациентов отмечена гемофилическая артропатия в терминальной стадии с ярковыраженным болевым синдромом. Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й в ходе оперативного лечения и послеоперационном периоде проводилась гемостатическая терапия только препаратами фактора VIII (FVIII); во 2-й группе интраоперационно и в течение первых 3 сут FVIII применяли в комбинации с транексамовой кислотой (ТК). Гемостаз FVIII осуществлялся по стандартной схеме, таким образом, чтобы уровень фактора в крови пациента на момент оперативного лечения составлял $\geq 100\%$. ТК применялась в дозе 10–15 мг/кг каждые 8 ч. Срок наблюдения составил ≥ 1 –3 лет.

Результаты и обсуждение. В ходе всех оперативных мероприятий были достигнуты удовлетворительные или хорошие результаты. В группе пациентов, у которых FVIII применялся в комбинации с ТК, интраоперационная кровопотеря составила в среднем на 350 мл (от 23 до 34%) ниже, чем у пациентов, у которых применяли только FVIII. В послеоперационном периоде в этой группе также отмечалось снижение кровопотери по дренажам в среднем на 25%. В раннем послеоперационном периоде при пребывании в стационаре (от 14 до 28 сут после операции) в группе комбинированной терапии FVIII и ТК заживление послеоперационной раны и реабилитация были лучше, чем при монотерапии FVIII. Также отмечались менее выраженные гематомы и отек мягких тканей в области оперированного сустава, что позволяло начать более раннюю и эффективную разработку движений. Не отмечено ни одного случая тромботических осложнений.

Ключевые слова: гематология, хирургия, гемофилия А, гемофилическая артропатия, эндопротезирование коленного сустава, транексамовая кислота, интраоперационная кровопотеря.

Для цитирования: Петровский Д.Ю., Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю. и др. Применение транексамовой кислоты у пациентов с гемофилией А при эндопротезировании коленного сустава. Врач. 2020; 31 (7): 77–81. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-15>

Гемофилия – это рецессивные X-связанные нарушения коагуляции, вызванные дефицитом фактора свертывания крови VIII (FVIII) при гемофилии А или фактора свертывания крови IX (FIX) при гемофилии В [1, 2]. Наиболее распространенными клиническими проявлениями являются спонтанные кровотечения в костно-мышечную систему [3, 4]. В результате частых спонтанных или посттравматических кровоизлияний при гемофилии развивается хронический синовит в основном крупных суставов, что в дальнейшем приводит к разрушению хрящевой и подлежащей костной ткани. Чаще всего страдают крупные суставы – коленные, голеностопные, тазобедренные, плечевые. В лечении тяжелой формы гемофилии А приоритетное значение имеет профилактическое лечение, в том числе с использованием рекомбинантных препаратов FVIII [5–7]. Однако при отсутствии или недостаточной профилактической гемостатической терапии у пациентов молодого возраста характерно поражение суставов, которое проявляется уменьшением объема движений, выраженным болевым синдромом и резким снижением функциональности пораженной конечности [8, 9]. При терминальной стадии гемофилической артропатии оперативное лечение в объеме тотального эндопротезирования сустава является методом выбора [10, 11] и значительно улучшает качество жизни пациента [12].

В хирургической практике, связанной с лечением пациентов с гемофилией, кровопотеря во время операции и на ранних этапах после нее, несмотря на современные возможности гемостатической терапии, является одной из ключевых проблем [13, 14].

Транексамовая кислота (ТК) является антифибринолитическим средством, которое блокирует сайты связывания лизина на плазминогене, тем самым ингибируя образование плазмина [13, 14]. Таким образом, применение ТК способствует удержанию интраоперационных сгустков и вследствие этого может снижать кровотечение, в том числе у пациентов с гемофилией [13–15]. В мировой литературе имеются противоречивые данные о применении ТК в качестве дополнительной гемостатической терапии у больных гемофилией, однако нет единого мнения о ее эффективности и безопасности применения у больных данной категории.

С данной точки зрения представляется интересным поделиться нашим опытом применения ТК при эндопротезировании коленных суставов у больных гемофилией и на основании полученных данных ответить на следующие вопросы:

- может ли ТК минимизировать интра- и послеоперационную кровопотерю у больных гемофилией при оперативных вмешательствах высокой степени риска, таких как эндопротезирование суставов?

- влияет ли применение ТК у больных гемофилией на течение послеоперационного периода и реабилитацию?
- безопасно ли использовать ТК при гемофилии?

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в условиях ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России (январь 2018 – март 2020 гг.). Для однородности в исследовании включены 29 пациентов в возрасте 28–56 лет (средний возраст – 46 лет) с тяжелой формой гемофи-

лии А (исходный уровень фактора VIII <1%). Пациенты поочередно, по мере поступления в стационар, были разделены на 2 группы. У больных 1-й группы (n=14) в качестве гемостатической терапии применялись стандартные расчетные дозы FVIII в сочетании с ТК; у больных 2-й группы (n=15) использовали только FVIII. У всех пациентов отмечена терминальная стадия артропатии с ярковыраженным болевым синдромом. Исходный объем движений в оперированном суставе варьировал от нормальных значений до полных фиброзных контрактур. У 8 пациентов терминальная стадия артропатии сопровождалась выраженным виллезным синовитом (табл. 1). У 4 больных был фиброзный анкилоз.

Всем пациентам в качестве предоперационной подготовки и в послеоперационном периоде в обязательном порядке проводились следующие лабораторные исследования: коагулограмма с определением протромбинового времени, АЧТВ, фибриногена, уровня активности FVIII и наличия ингибитора к FVIII, клинический и биохимический анализы крови.

Всем пациентам в качестве контроля возможных тромботических осложнений проводилась ультразвуковая доплерография (УЗДГ) глубоких вен нижних конечностей в до- и послеоперационном периоде.

Оперативное вмешательство у всех пациентов проводилось одной и той же бригадой хирургов-ортопедов по стандартной общепринятой методике эндопротезирования с медиопателлярным хирургическим доступом. У всех пациентов применяли одни и те же протезы LCS фирмы DePuy на цементной фиксации (рис. 1–3). Гемостатическая терапия осуществлялась препаратами FVIII таким образом, чтобы уровень фактора в крови пациента на момент операции был ≥100%. Расчет необходимой дозы фактора производился по общепринятой формуле:

$$X = M \times L \times 0,5,$$

где X – доза фактора свертывания крови для однократного введения, МЕ; M – масса больного, кг; L – процент желаемого уровня фактора в плазме реципиента.

Препараты FVIII всем пациентам вводились в расчетной дозе за 15–20 мин до начала операции.

В группе комбинированной терапии (FVIII + ТК) ТК вводили из расчета 10–15 мг/кг массы тела внутривенно за 10 мин до начала оперативного вмешательства, далее – каждые 8 ч в течение 3 дней после операции.

Общая характеристика пациентов			
General characteristics of patients			
Показатель	1-я группа (FVIII+ТК)	2-я группа (FVIII)	p
Возраст	42,0±10,2	45,0±9,7	0,58
ИМТ (кг/м²)	62,2±4,2	74,7±3,2	0,87
Уровень фактора FVIII, %	<1%	<1%	1
Нб, г/л	139,2±12,3	138,0±10,0	0,865
Нт, %	0,40±0,04	0,40±0,03	0,819
Тромбоциты, •10 ⁹ /л	138±44	149±58	0,561
АЧТВ, с	92,3±26,1	92,4±21,5	0,986
Предоперационное FVIII активность, %	1,13±1,12	1,27±1,06	0,72
Оценка по ВАШ:			
дооперационная	4,5±1,10	4,75±1,48	0,578
послеоперационная (7-е сутки)	2,5±1,1	3,75±1,48	0,478
Ингибитор FVIII	0	0	0
Общий объем движений:			
предоперационный	80±23	80±10	0,8
послеоперационный	85±15	80±15	0,7
Хронический виллезный синовит	6	2	–

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; Нб – гемоглобин; Нт – гематокрит; АЧТВ – активированное частичное протромбированное время; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

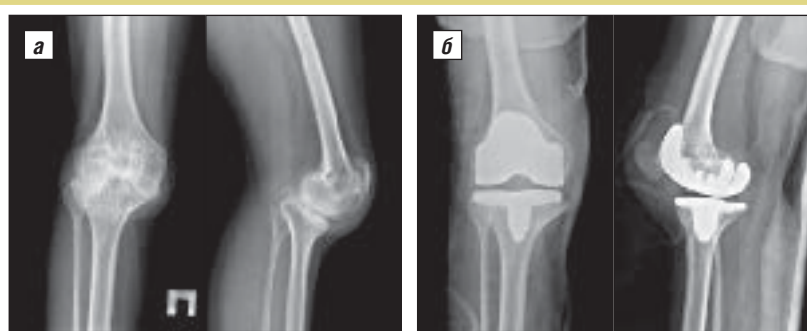


Рис. 1. Пациент А., 39 лет, гемофилия А, тяжелая форма, гемофилическая артропатия правого коленного сустава 4 стадии: а – состояние до оперативного лечения; б – после проведенного оперативного лечения

Fig. 1. Patient A., aged 39 years, with severe hemophilia A, Stage 4 hemophilic arthropathy of the right knee joint: а – preoperative condition; б – postoperative condition

Оценивали интра- и послеоперационную кровопотерю по дренажам, учитывая скрытую кровопотерю, которая рассчитывалась по формуле:

$$\text{скрытая кровопотеря} = \text{ОЦК} \times (\text{Ht}_{\text{до}} - \text{Ht}_{\text{после}}) [16],$$

где ОЦК – объем циркулирующей крови, $\text{Ht}_{\text{до}}$ – значение показателя до операции, $\text{Ht}_{\text{после}}$ – значение показателя на 6-е сутки после операции.

Расчет ОЦК осуществляли по формуле Nadler, Hidalgo и Bloch [17]:

$$\text{ОЦК} = \text{K1} \times \text{рост (м)}^3 + \text{K2} \times \text{масса (кг)} + \text{K3},$$

где $\text{K1}=0,3669$, $\text{K2}=0,03219$, $\text{K3}=0,6041$ – для мужчин; $\text{K1}=0,3561$, $\text{K2}=0,03308$, $\text{K3}=0,1833$ – для женщин.

Проводили сравнение и учет послеоперационного отека мягких тканей сустава, определяли коэффициент отношения окружности прооперированной конечности в дооперационном периоде и на 1-е, 3-и и 5-е сутки – в послеоперационном.

Боль в послеоперационном периоде регистрировали по ВАШ.

Проводился анализ количества использованных препаратов FVIII в послеоперационном периоде.

Наблюдение пациентов после выписки из стационара в среднем составило 24 ± 2 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов существенной статистической разницы в продолжительности операции между группами не установлено, однако по группам отмечена существенная разница кровопотери по дренажам в послеоперационном периоде (табл. 2). Кровопотеря была значительно ниже в группе с ТК (454 ± 119 мл), чем в группе без (636 ± 91 мл). Кроме того, скрытая кровопотеря была значительно ниже в группе ТК по сравнению с группой без ТК (413 ± 274 мл против 635 ± 277 мл). Трансфузии эритроцитарной взвеси потребовались 5 пациентам группы без ТК, в то время как в группе ТК в этом нуждались только 2 пациента. Среднее количество использованного FVIII на 1 пациента было меньше в группе ТК, чем в группе без ТК (30 125 ± 1965 МЕ против 38 328 ± 4858 МЕ в первые 4 сут после проведенного оперативного лечения).

Болевой синдром в прооперированных суставах в послеоперационном периоде постепенно снижался. Пациенты, полу-

чавшие ТК, испытывали меньше боли, чем пациенты без ТК в среднем на 2 балла по ВАШ. Также в процессе реабилитации пациенты из группы ТК испытывали меньше трудностей – за счет меньшей общей кровопотери, менее выраженных послеоперационных гема-

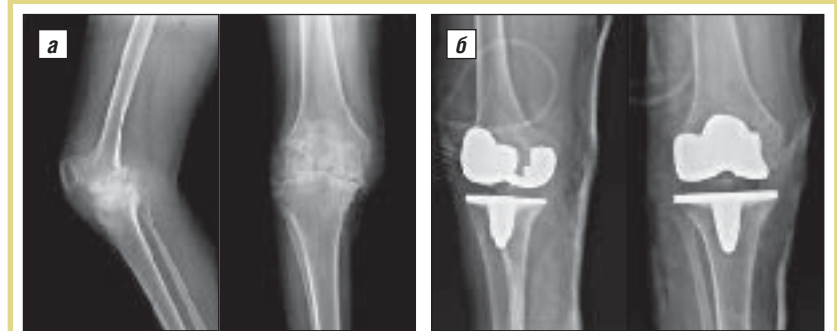


Рис. 2. Пациент Е., 43 года, гемофилия А, тяжелая форма, гемофилическая артропатия правого коленного сустава IV стадии, разгибательная контрактура: а – состояние до оперативного лечения; б – после проведенного оперативного лечения
Fig. 2. Patient E., aged 43 years, with severe hemophilia A, Stage 4 hemophilic arthropathy of the right knee joint, extensive contracture: a – preoperative condition; б – postoperative condition

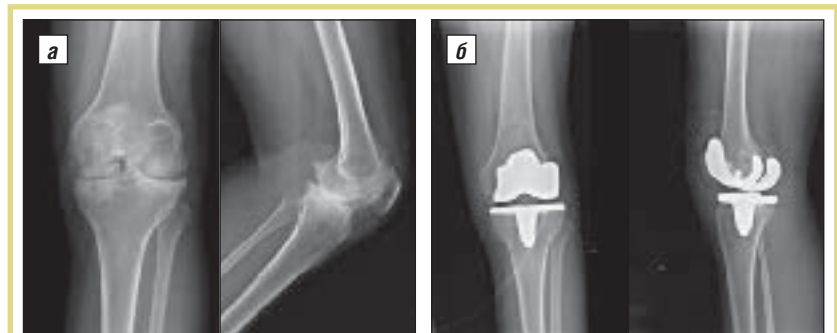


Рис. 3. Пациент Е., 43 года, гемофилия А, тяжелая форма, гемофилическая артропатия левого коленного сустава IV стадии: а – состояние до оперативного лечения; б – после проведенного оперативного лечения
Fig. 3. Patient E., aged 43 years, with severe hemophilia A, Stage 4 hemophilic arthropathy of the left knee joint: a – preoperative condition; б – postoperative condition

Полученные результаты по группам пациентов			
Results obtained by patient groups			
Показатель	1-я группа (FVIII+ТК)	2-я группа (FVIII)	p
Продолжительность операции, мин	75,1±30,1	77,4±30,4	0,873
Интраоперационная кровопотеря, мл	350±250	550±270	0,003
Кровопотеря по дренажам, мл	354±119	636±91	0,003
Скрытые потери крови, мл	413±274	635±277	0,043
Количество использованного FVIII (МЕ) за первые 4 суток после операции	32 125±1965	38 328±4858	<0,001
Число пациентов, которым потребовались трансфузии эритроцитарной взвеси	2	5	–

Таблица 2

Table 2

том и связанного с этим болевого синдрома пациенты могли приступить к активной и пассивной разработке конечности в больших объемах, нежели пациенты в группе без ТК.

Ни у одного пациента случаев инфицирования, геморрагических или тромботических осложнений не зарегистрировано. В группе без ТК через 5 мес после проведения артропластики в 1 случае отмечался спонтанный гемартроз в прооперированном суставе, связанный с повышенной физической активностью. Достигнутый объем движения в прооперированных конечностях после выписки пациентов не сократился.

Таким образом, применение ТК в оперативной практике способствует снижению интра- и периоперационной кровопотери, частоты гемотрансфузий в послеоперационном периоде, снижению болевого синдрома и значительно уменьшает потребление FVIII в послеоперационном периоде.

Общая кровопотеря в нашем исследовании включала интраоперационную кровопотерю, потерю по дренажам, имбибицию тканей и остаточную гематому в полости сустава в послеоперационном периоде, которые часто составляют до 70% от интраоперационной кровопотери. В текущем исследовании нами выявлено преимущество использования ТК в комбинации с FVIII, заключающееся в уменьшении общей кровопотери непосредственно при операции и в послеоперационном периоде. Также использование ТК значительно уменьшает потребление FVIII в послеоперационном периоде. Мы предполагаем, что это связано со стабилизацией сгустка в послеоперационной ране и улучшению гемостатического ответа у пациентов с гемофилией А.

Применение ТК также улучшало показатели при ранних этапах реабилитации у пациентов с гемофилией А вследствие уменьшения послеоперационных гематом, что в свою очередь снижало периартикулярные отеки.

При применении ТК ни одного случая тромбоза, несмотря на возможные риски тромботических осложнений, отмеченных в работах [13–15, 18], у наших пациентов не зафиксировано.

Конфликт интересов не заявлен.

Литература/Reference

1. Peters R., Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2018; 17 (7): 493–508. DOI: 10.1038/nrd.2018.70
2. Кузник Б.И., Стуров В.Г., Левшин Н.Ю. и др. Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков: Патогенез, клиника, диагностика, терапия и профилактика. Новосибирск: Наука, 2018; 524 с. [Kuznik B.I., Sturov V.G., Levshin N.Yu. et al. Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents: Pathogenesis, clinical, diagnosis, therapy and prophylaxis. Novosibirsk: Nauka, 2018; 524 s. (in Russ.).]

3. Mannucci P.M. Ham-Wasserman Lecture: Hemophilia and Related Bleeding Disorders: A Story of Dismay and Success. *Hematology.* 2002; 2002 (1): 1–9. DOI: 10.1182/asheducation-2002.1.1
4. Rodriguez-Merchan E.C. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J.* 2010; 6 (1): 37–42. DOI: 10.1007/s11420-009-9140-9
5. Зоренко В.Ю., Мишин Г.В., Северова Т.В. и др. Фармакокинетические свойства, безопасность и переносимость препарата Октофактор (результаты I фазы клинического исследования у больных гемофилией А). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2013; 12 (2): 30–7 [Zorenko V.Yu., Mishin G.V., Severova T.V. et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of Octofactor in patients with hemophilia A: Results of phase I clinical study. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2013; 12 (2): 30–7 (in Russ.).]
6. Давыдкин И.Л., Андреева Т.А., Зоренко В.Ю. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор при профилактическом лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 1-й части клинического исследования II–III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2013; 12 (3): 29–37 [Davydkin I.L., Andreeva T.A., Zorenko V.Yu. et al. Efficiency and safety of Octofactor in prevention of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 1 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2013; 12 (3): 29–37 (in Russ.).]
7. Андреева Т.А., Зоренко В.Ю., Давыдкин И.Л. и др. Эффективность и безопасность препарата Октофактор в лечении больных с тяжелой и среднетяжелой формой гемофилии А (результаты 2-й части клинического исследования II и III фазы). *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2013; 12 (4): 31–7 [Andreeva T.A., Zorenko V.Yu., Davydkin I.L. et al. Efficiency and safety of Octofactor in the treatment of patients with severe and moderate hemophilia A: Results of part 2 of phase II–III clinical trial. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2013; 12 (4): 31–7 (in Russ.).]
8. Luck J.V.Jr., Silva M., Rodriguez-Merchan E.C. et al. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg.* 2004; 12 (4): 234–45. DOI: 10.5435/00124635-200407000-00004
9. Powell D.L., Whitener C.J., Dye C.E. et al. Knee and hip arthroplasty infection rates in persons with haemophilia: a 27 year single center experience during the HIV epidemic. *Haemophilia.* 2005; 11 (3): 233–9. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2005.01081.x
10. Silva M., Luck J.V.Jr. Long-term results of primary total knee replacement in patients with hemophilia. *J Bone Joint Surg Am.* 2005; 87 (1): 85–91. DOI: 10.2106/JBJS.C.01609
11. Zingg P.O., Fucentese S.F., Lutz W. et al. Haemophilic knee arthropathy: long-term outcome after total knee replacement. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20 (12): 2465–70. DOI: 10.1007/s00167-012-1896-7
12. Solimeno L.P., Mancuso M.E., Pasta G. et al. Factors influencing the long-term outcome of primary total knee replacement in haemophiliacs: a review of 116 procedures at a single institution. *Br J Haematol.* 2009; 145 (2): 227–34. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07613.x
13. Huang Z., Ma J., Shen B. et al. Combination of intravenous and topical application of tranexamic acid in primary total knee arthroplasty: a prospective randomized controlled trial. *J Arthroplast.* 2014; 29 (12): 2342–6. DOI: 10.1016/j.arth.2014.05.026
14. Yue C., Kang P., Yang P. et al. Topical application of tranexamic acid in primary total hip arthroplasty: a randomized double-blind controlled trial. *J Arthroplast.* 2014; 29 (12): 2452–6. DOI: 10.1016/j.arth.2014.03.032
15. Xie J., Ma J., Yao H. et al. Multiple boluses of intravenous tranexamic acid to reduce hidden blood loss after primary Total knee arthroplasty without tourniquet: a randomized clinical trial. *J Arthroplast.* 2016; 31 (11): 2458–64. DOI: 10.1016/j.arth.2016.04.034
16. Huang Z., Xie X., Li L. et al. Intravenous and topical tranexamic acid alone are superior to tourniquet use for primary Total knee arthroplasty: a prospective, randomized controlled trial. *J Bone Joint Surg Am.* 2017; 99 (24): 2053–61. DOI: 10.2106/JBJS.16.01525
17. Kapadia B.H., Boylan M.R., Elmallah R.K. et al. Does hemophilia increase the risk of postoperative blood transfusion after lower extremity Total joint arthroplasty? *J Arthroplast.* 2016; 31 (7): 1578–82. DOI: 10.1016/j.arth.2016.01.012
18. Hermans C., Hammer F., Lobet S. et al. Subclinical deep venous thrombosis observed in 10% of hemophilic patients undergoing major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost.* 2010; 8 (5): 1138–40.

USE OF TRANEXAMIC ACID IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A DURING KNEE ARTHROPLASTY

D. Petrovsky; Professor **V. Zorenko**, MD; **T. Polyanskaya**, Candidate of Medical Sciences; **E. Karpov**, **M. Sampiev**, **N. Sadykova**, Candidate of Medical Sciences; **G. Mishin**, **A. Golobokov**, **A. Koroleva**

National Medical Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia, Moscow

Objective: to reduce intraoperative and early postoperative blood loss in patients with hemophilia A during endoprosthetics of the large joints.

Subjects and methods. The investigation enrolled 29 patients aged 28 to 56 years with severe hemophilia A, who underwent knee arthroplasty. All the patients had end-stage hemophilic arthropathy with pronounced pain syndrome. The patients were divided into 2 groups. Hemostatic therapy only with factor VIII (FVIII) preparations was performed in Group 1 in the intraoperative and postoperative periods; FVIII in combination with tranexamic acid (TXA) was used in Group 2 intraoperatively and in the first 3 days. Hemostasis with FVIII was carried out according to the standard scheme, by calculating that the intraoperative level of the factor in the patient's blood was at least 100%. TXA was given at a dose of 10–15 mg/kg at an interval of every 8 hours.

Results and discussion. All surgical treatments yielded satisfactory or good results at follow-ups of at least 1–3 years. In the FVIII+TXA group, the intraoperative blood loss was an average of 350 ml (23 to 34%) less than that in the FVIII group. In the postoperative period, Group 1 also showed an average 25% reduction in blood loss into the drains. During early postoperative hospital stay (from 14 to 28 days after surgery), postoperative wound healing and rehabilitation were better in the FVIII+TXA group than those in the FVIII group. The patients had less marked soft tissue hematomas and swelling at the operated joint site, which allowed earlier and more effective movement developments to be initiated. No cases of thrombotic events were noted.

Key words: hematology, surgery, hemophilia A, hemophilic arthropathy, knee arthroplasty, tranexamic acid, intraoperative blood loss.

For citation: Petrovsky D., Zorenko V., Polyanskaya T. et al. Use of tranexamic acid in patients with hemophilia A during knee arthroplasty. *Vrach.* 2020; 31 (7): 77–81. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-07-15>

Об авторах/About the authors: Petrovsky D.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5361-4765>; Zorenko V.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2049-850X>; Polyanskaya T.Yu. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4143-3094>; Karpov E.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1464-8652>; Sampiev M.S. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9285-5206>; Sadykova N.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7140-2152>; Mishin G.V. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5111-0881>; Golobokov I.E. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2962-1455>; Koroleva A.A. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0379-418X>