

# Современный подход к лечению онко-ассоциированных венозных тромбоэмболических осложнений

С.А. Федоров<sup>✉1</sup>, Л.М. Целоусова<sup>2</sup>, А.П. Медведев<sup>1</sup>, Р.А. Дерябин<sup>2</sup>, С.В. Гамаюнов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ НО «Специализированная кардиохирургическая клиническая больница им. акад. Б.А. Королева», Нижний Новгород, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

## Аннотация

Онко-ассоциированные венозные тромбоэмболические осложнения являются одной из основных злободневных проблем в системе практического здравоохранения. Обладая пересекающимися патогенетическими механизмами развития, тромбоэмболические осложнения сопровождают онкологический процесс и зачастую выступают в качестве его манифестирующего признака. Лечение онко-ассоциированных венозных тромбоэмболических осложнений является непростой задачей, что определяется множественностью патогенетических механизмов нарушений системы гемостаза в рассматриваемой когорте больных, угрожающих развитием как тотальной тромбоэмболии легочной артерии, так и фатальных кровотечений. Кроме особенностей фаз лечения, их продолжительности важным моментом лечения онко-ассоциированных тромбозов является ограниченный перечень рекомендованных препаратов, а также разрешенные режимы их дозирования. В статье анализируются результаты исследований, направленных на изучение эффективности апиксабана в лечении онко-ассоциированных тромбоэмболических осложнений. В настоящий момент «золотым стандартом» лечения венозных тромбоэмболических осложнений является далтепарин. Однако низкая комплаентность в использовании далтепарина приводит к преждевременному завершению лечения или самостоятельному переходу пациента на альтернативные препараты. Появление прямых пероральных антикоагулянтов существенно изменило парадигму лечения в этой морбидной группе пациентов, оставив при этом ряд нерешенных вопросов.

**Ключевые слова:** венозные тромбоэмболические осложнения, онко-ассоциированные осложнения, антикоагулянты, апиксабан, далтепарин

**Для цитирования:** Федоров С.А., Целоусова Л.М., Медведев А.П., Дерябин Р.А., Гамаюнов С.В. Современный подход к лечению онко-ассоциированных венозных тромбоэмболических осложнений. Современная Онкология. 2022;24(1):110–114. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201443

В настоящее время венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО), объединяющие в своей патогенетической структуре тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), являются наиболее дискуссионными и нерешенными разделами современной медицины. Подобная ситуация определяется крайне высокими показателями заболеваемости и летальности, а также отсутствием единой тактики диагностики и лечения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ТЭЛА является одним из наиболее распространенных и угрожающих заболеваний сердечно-сосудистой системы, имеющих тенденцию к прогрессивному характеру роста. На территории Российской Федерации ТЭЛА является основной причиной внезапной сердечной смерти. На основании данных современной литературы можно отметить, что пороговые эпидемиологические значения ТЭЛА находятся в диапазоне от 0,5–2 случаев на 1 тыс. населения, достигая 10 случаев на 1 тыс. населения в группе пациентов пожилого и старческого возраста, удваиваясь с каждым последующим десятилетием [1].

Куда более удручающей выглядит ситуация в группе пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО),

в группе которых риск развития ВТЭО увеличивается в 4–7 раз [2]. По данным ряда исследователей, от 4 до 20% больных онкологического профиля сталкиваются с ВТЭО, что во многом ухудшает клинический исход от проводимой противоопухолевой терапии, а также определяет неблагоприятный исход заболевания [3]. В свою очередь, примерно у 10% больных с идиопатическими ВТЭО в течение 1 года после эпизода верифицируется тот или иной вид онкопатологии [4]. Результаты проспективного многоцентрового исследования GARFIELD-VTE, базируемого на опыте наблюдения более 10 тыс. больных с ВТЭО из 28 стран мира, продемонстрировали, что около 1/2 исследуемых погибли вследствие прогрессирования онкологических заболеваний [5]. Результаты исследования J. Blom и соавт. показали, что риски развития ВТЭО увеличиваются в 7 раз среди пациентов со ЗНО, особенно в течение первых месяцев с момента верификации онкозаболевания, а также при наличии отдаленных метастазов [6]. Согласно данным регистра СИРЕНА, у 17,1% респондентов на момент включения в исследование верифицировано ЗНО [7]. В работе P. Prandoni и соавт. активный онкологический процесс имел место у 181

## Информация об авторах / Information about the authors

✉Федоров Сергей Андреевич – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «СККБ им. акад. Б.А. Королева». E-mail: Sergfedorov1991@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5930-3941; SPIN-код: 3574-8749; Author ID: 937586

Целоусова Лада Максимовна – сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО НОКОД. ORCID: 0000-0002-6005-2684

Медведев Александр Павлович – д-р мед. наук, проф., сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО «СККБ им. акад. Б.А. Королева». ORCID: 0000-0003-1757-5962

Дерябин Роман Александрович – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург ГБУЗ НО НОКОД. ORCID: 0000-0002-6099-644X

Гамаюнов Сергей Викторович – канд. мед. наук, онколог ГБУЗ НО НОКОД. ORCID: 0000-0002-0223-0753

✉Sergey A. Fedorov – Cand. Sci. (Med.), Korolev Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital. E-mail: Sergfedorov1991@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-5930-3941; SPIN code: 3574-8749; Author ID: 937586

Lada M. Tselousova – cardiovascular surgeon, Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center. ORCID: 0000-0002-6005-2684

Alexander P. Medvedev – D. Sci. (Med.), Prof., Korolev Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital. ORCID: 0000-0003-1757-5962

Roman A. Deryabin – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center. ORCID: 0000-0002-6099-644X

Sergey V. Gamayunov – Cand. Sci. (Med.), Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center. ORCID: 0000-0002-0223-0753

# A modern approach to the treatment of cancer-associated venous thromboembolic complications: a lecture

Sergey A. Fedorov<sup>✉1</sup>, Lada M. Tselousova<sup>2</sup>, Alexander P. Medvedev<sup>1</sup>, Roman A. Deryabin<sup>2</sup>, Sergey V. Gamayunov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Korolev Specialized Cardiac Surgery Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, Russia;

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Center, Nizhny Novgorod, Russia

## Abstract

Cancer-associated venous thromboembolic complications are one of the main topical problems in the system of practical healthcare. Having overlapping pathogenetic mechanisms of development, thromboembolic complications accompany the oncological process and often act as its manifesting sign. Treatment of onco-associated venous thromboembolic complications is not an easy task, which is determined by the multiplicity of the pathogenetic mechanisms of hemostatic system disorders in the cohort of patients under consideration, who are threatened both in terms of the development of total PE and fatal bleeding. In addition to the features of the treatment phases, their duration, an important point in the treatment of cancer-associated thrombosis is a limited list of recommended drugs, as well as the permitted dosage regimens. The article analyzes the results of research aimed at studying the effectiveness of apixaban in the treatment of cancer-associated thromboembolic complications. Now the "gold standard" for the treatment of venous thromboembolic complications is dalteparin. However, low compliance in the use of dalteparin leads to premature termination of treatment or the patient's independent transition to alternative drugs. The appearance of direct oral anticoagulants has significantly changed the treatment paradigm in this morbid group of patients, while leaving a number of unresolved issues.

**Keywords:** venous thromboembolic complications, cancer-associated complications, anticoagulants, apixaban, dalteparin

**For citation:** Fedorov SA, Tselousova LM, Medvedev AP, Deryabin RA, Gamayunov SV. A modern approach to the treatment of cancer-associated venous thromboembolic complications: a lecture. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(1):110–114. DOI: 10.26442/18151434.2022.1.201443

из 842 пациентов, включенных в исследование по поводу ВТЭО. При этом авторы отметили, что кумулятивная частота рецидива ТЭЛА составила 20,7% (95% доверительный интервал – ДИ 15,6–25,8%) против 6,8% (95% ДИ 3,9–9,7%) у пациентов без онкологии при соотношении рисков 3,2 (95% ДИ 1,9–5,4) [8]. Помимо тромбоемболических осложнений весомым фактором, определяющим клинический прогноз, являлось наличие геморрагических осложнений, наблюдающихся у 12,4% (95% ДИ 6,5–18,2%) больных с неопроцессом против 4,9% (95% ДИ 2,5–7,4%) пациентов группы сравнения при соотношении рисков 2,2 (95% ДИ 1,2–4,1) [8]. Анализ результатов исследования позволил выявить прямую зависимость между частотой развития ВТЭО и степенью генерализации онкологического процесса. Так, частота развития ВТЭО увеличивалась до 2 раз в группе больных с начальными стадиями онкопатологии, возрастая в 5–7 раз среди больных с генерализованными процессами [8]. В работе В. Hutten и соавт., основанной на опыте наблюдения 1303 больных, в том числе 264 человек с активными формами ЗНО, отмечено, что частота рецидивов ВТЭО у онкопациентов составляет 27,1 случая против 9 случаев из группы сравнения на 100 пациенто-лет [9]. В рекомендациях Американского общества гематологов декларируются данные о том, что около 20% всех ВТЭО развивается в группе больных онкологического профиля, определяя летальность до 50% рассматриваемых пациентов. При этом оговаривается четкая взаимосвязь между частотой ВТЭО и гистологическими особенностями онкологического заболевания, его локализации, а также используемыми методами химио- и лучевой терапии [1]. Таким образом, проанализировав данные современной литературы, можно отметить наличие коррелятивной зависимости между ВТЭО и ЗНО, что говорит о наличии генетической предрасположенности между обозначенными нозологическими единицами. В реальной клинической практике ВТЭО сопровождают онкологический процесс и зачастую являются его манифестирующим проявлением. Несмотря на то, что подобная взаимосвязь отмечена еще в 1867 г. Арманом Труссо, многие вопросы, касающиеся этиологических и патогенетических аспектов развития ВТЭО, остаются открытыми.

Лечение онко-ассоциированных ВТЭО является крайне непростой задачей, что определяется множественностью патогенетических механизмов нарушений системы гемостаза в рассматриваемой когорте больных, угрожающих развитием как тотальной ТЭЛА, так и фатальных кровотечений. Так, наличие ЗНО определяет увеличение минимального срока использования антикоагулянтной терапии до 6 мес, с пролонгацией терапии в зависимости от степени активности ЗНО (наличие отдаленных метастатических очагов и/или продолжающаяся специфическая терапия). Кроме особенностей фаз лечения, их продолжительности важным моментом лечения онко-ассоциированных тромбозов является ограниченный перечень рекомендованных препаратов, а также разрешенные режимы их дозирования [1, 2]. На протяжении длительного времени «золотым стандартом» лечения онко-ассоциированных ВТЭО являлось использование низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Подобная парадигма предопределена ошеломляющими результатами исследования CLOT, опубликованными в 2003 г. В рамках проведенного исследования показано, что применение далтепарина в дозе 200 МЕ на 1 кг массы тела в течение 1 мес лечения с последующим переходом на схему 150 МЕ на 1 кг массы тела в течение последующих 5 мес в сравнении со стандартной схемой лечения антагонистами витамина К позволяет снизить риски рецидивов ВТЭО на 52% [9]. Несмотря на обнадеживающие перспективы, использование НМГ сопряжено с рядом трудностей, основной из которых является парентеральный способ введения, определяющий низкую комплаентность проводимому лечению. Согласно данным А. Khorana и соавт., 6-месячный курс лечения с использованием НМГ завершают около 37% больных против 61% пациентов с пероральными лекарственными формами [10]. Именно внедрение пероральных антикоагулянтов в клиническую практику существенно расширило горизонты лечения онко-ассоциированных ВТЭО.

Исследование AMPLIFY, направленное на изучение эффективности и безопасности применения апиксабана в сравнении со стандартной схемой использования эноксапарина с последующим переходом на антагонисты витамина К, продемонстрировало возможность использования апиксабана в группе пациентов онкологического профиля. Так, из

5395 рандомизированных больных 169 (3,1%) человек имели активный рак на момент включения в исследование, а 365 (6,8%) имели рак в анамнезе. В группе больных с активным онкологическим процессом частота рецидива ВТЭО составила 3,7 и 6,4% (относительный риск – ОР 0,56, 95% ДИ 0,13–2,37), тогда как частота больших кровотечений составила 2,3 и 5,0% оцениваемых пациентов соответственно (ОР 0,45, 95% ДИ 0,08–2,46). В подгруппе пациентов с перенесенной онкологией в анамнезе частота рецидива ВТЭО составила 1,1% в подгруппе апиксабана и 6,3% в подгруппе эноксапарин/варфарин (ОР 0,17, 95% ДИ 0,04–0,78); значительное кровотечение произошло у 0,5 и 2,8% пролеченных пациентов соответственно (ОР 0,20, 95% ДИ 0,02–1,65). Таким образом, на основании полученных результатов сделан вывод о перспективе использования апиксабана в группе больных онкологического профиля [11].

Следующим этапом в изучении клинической эффективности и безопасности использования апиксабана в рассматриваемой когорте больных стало проведение ряда специализированных рандомизированных клинических исследований, а именно: ADAM VTE и CARAVAGGIO.

Исследование ADAM VTE преследовало цель доказать безопасность использования апиксабана в сравнении с далтепарином, поэтому его основной конечной точкой явились большие кровотечения. В проводимое исследование включены 300 пациентов, рандомизированных на 2 группы по 150 человек в зависимости от выбранной схемы лечения. Следует отметить, что 13 пациентов (5 человек из группы апиксабана и 8 из группы далтепарина) исключены из исследования по причине отсутствия инициации терапии. Медиана лечения составила 5,78 мес для групп апиксабана и 5,65 мес для групп далтепарина. По результатам исследования отмечено, что апиксабан превосходит далтепарин как по клинической эффективности, так и по безопасности. Так, в группе использования апиксабана не отмечено ни одного случая большого кровотечения против 2 (1,4%) случаев в контрольной группе ( $p=0,138$ ). В свою очередь частота рецидива ВТЭО в исследуемой группе составила 1 (0,7%) случай против 9 (6,3%) случаев в группе далтепарина. Что касается оценки летальности в рассматриваемых группах больных, то статистически значимых отличий не получено [12].

Исследование CARAVAGGIO в сравнении с ADAM VTE сфокусировано на изучении клинической эффективности использования стандартной схемы апиксабана в сравнении с далтепарином в рамках 6-месячного курса лечения онко-ассоциированных ВТЭО [13]. В исследование включены 1170 человек из 115 исследовательских центров с активным ЗНО, а также лица с ЗНО в анамнезе, у которых на момент включения верифицированы ВТЭО. Все испытуемые рандомизированы в соотношении 1:1 на основании интерактивной онлайн-системы исходя из типа ВТЭО (тромбоз глубоких вен или ТЭЛА), а также активности ЗНО. Следует отметить, что данное исследование является единственным среди работ со схожим дизайном, из которого исключены больные с первичными или метастатическими ЗНО головного мозга. Средняя продолжительность назначенного лечения составила 178 дней (межквартильный диапазон от 106 до 183) в группе апиксабана и 175 дней (межквартильный диапазон от 79 до 183) в группе далтепарина ( $p=0,15$ ).

Рецидив ВТЭО отмечен у 32 (5,6%) из 576 пациентов в группе апиксабана и у 46 (7,9%) из 579 больных в группе далтепарина (ОР 0,63, 95% ДИ 0,37–1,07;  $p<0,001$  для гипотезы «не меньшей эффективности»;  $p=0,09$  для превосходства). Большие геморрагические осложнения имели место у 22 (3,8%) респондентов в исследуемой группе и у 23 (4,0%) испытуемых в контрольной группе (0,82; 95% ДИ 0,40–1,69;  $p=0,60$ ). При этом в контрольной группе не отмечено ни одного фатального кровотечения в сравнении с 2 летальными случаями в группе далтепарина. Кроме того, проанализировав частоту геморрагических осложнений в рассматриваемых группах больных, исследователи не отметили роста желудочно-кишечных кровотечений в группе апиксабана – 11 (1,9%) человек против

13 (2,2%) пациентов контрольной группы, – что является важным выводом, существенно расширяющим применение апиксабана в группе пациентов высокого ургентного профиля.

Достоинством исследования CARAVAGGIO является и тот факт, что это первое исследование апиксабана в группе пациентов онкологического профиля, в котором не прослеживается отрицательная динамика. Так, анализ среднесрочных результатов лечения, проведенный на 210-е сутки от момента начала лечения, продемонстрировал летальность 135 (23,4%) пациентов в группе апиксабана против 153 (26,4%) больных в группе далтепарина. Среди основных причин смертельного исхода преобладало прогрессирование ЗНО (85,2% в группе апиксабана и 88,2% в группе далтепарина). В рассматриваемых группах больных по 4 летальных случая, определенных рецидивом ВТЭО, и по 2 смерти, обусловленных большими кровотечениями. При этом авторы исследования отмечают, что фатальные геморрагические осложнения в группе пациентов, принимающих апиксабан, развились более чем через 3 сут после отмены приема препарата, что говорит о неоднозначности полученных результатов [12].

## Заключение

Подводя итоги приведенных данных, можно отметить, что новые исследования по применению апиксабана в группе пациентов онкологического профиля говорят о его клинической эффективности и безопасности в сравнении с «золотым стандартом» антикоагулянтной терапии ВТЭО в рассматриваемой группе больных. Использование апиксабана не уступает далтепарину по частоте рецидива ВТЭО, а также имеет сопоставимые риски геморрагических осложнений, в том числе желудочно-кишечных. Последнее заключение выгодно отличается от результатов предыдущих исследований, демонстрирующих более высокие показатели геморрагических осложнений при использовании других прямых пероральных антикоагулянтов в сравнении с далтепарином в аналогичной когорте респондентов. Таким образом, использование апиксабана, клиническая эффективность и безопасность которого подтверждена рандомизированными клиническими исследованиями, существенным образом расширяет горизонты лечения пациентов с онко-ассоциированными ВТЭО. Удобный режим приема препарата, равным счетом как и низкие тромботические и геморрагические риски, определяют повышенную приверженность заинтересованных пациентов проводимой терапии, что особенно актуально в отношении вторичной профилактики ВТЭО, проводимой в ряде случаев неопределенно долго. Снижение количества онко-ассоциированных ВТЭО и, как следствие, снижение летальности от ТЭЛА определит повышение возможностей противоопухолевой химио- и лучевой терапии, а также повысит качество жизни онкологических больных.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Статья опубликована при поддержке компании Pfizer. Мнение авторов может отличаться от мнения компании Pfizer.

**Funding source.** This study was supported by Pfizer. The authors' opinion may differ from that of Pfizer.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv.* 2020;4(19):4693-738. DOI:10.1182/bloodadvances.2020001830
- Резолюция Совета экспертов по диагностике, профилактике и лечению венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) у больных со злокачественными новообразованиями. *Флебология.* 2018;12(1):57-9 [Resolution of the anel of Expert on Diagnostics, Prevention, and Treatment of Venous Thromboembolism (VTE) in Patients with Malignant Neoplasms. *Flebologiya.* 2018;12(1):57-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/flebo201812157-59
- Шакарьянц Г.А., Буданова Д.А., Лобастов К.В., и др. Лечение и вторичная профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Кардиология.* 2020;60(3):71-9 [Shakaryants GA, Budanova DA, Lobastov KV, et al. Treatment and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism in Cancer Patients. *Kardiologiya.* 2020;60(3):71-9 (in Russian)].
- Сомонова О.В., Антух Э.А., Варданян А.В., и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. *Злокачественные опухоли.* 2021;11(3s2-2):145-55 [Somonova OV, Antukh EA, Vardanian AV, et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniiu tromboembolicheskikh oslozhnenii u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi.* 2021;11(3s2-2):145-55 (in Russian)]. DOI:10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-47
- Weitz JI, Haas S, Ageno W, et al. Global Anticoagulant Registry in the Field – Venous Thromboembolism (GARFIELD-VTE). *Thromb Haemost.* 2016;116(06):1172-9. DOI:10.1160/TH16-04-0335
- Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA.* 2005;293(6):715-22. DOI:10.1001/jama.293.6.715
- Эрлих А.Д., Атаканова А.Н., Неешпапа А.Г., и др. Российский регистр острой тромбоэмболии легочной артерии СИРЕНА: характеристика пациентов и лечение в стационаре. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3849 [Erliikh AD, Atakanova AN, Neeshpapa AG, et al. Russian register of acute pulmonary embolism SIRENA: characteristics of patients and in-hospital treatment. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(10):3849 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2020-3849
- Prandoni P, Lensing AW, Piccoli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulation treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood.* 2002;100(10):3484-8. DOI:10.1182/blood-2002-01-0108
- Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2000;18(17):3078-83. DOI:10.1200/JCO.2000.18.17.3078
- Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer.* 2013;119:648-55.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of venous thromboembolism in cancer patients: results from the AMPLIFY trial. *J Thromb Haemost.* 2015;13(12):2187-91. DOI:10.1111/jth.13153
- McBane RD 2nd, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: The ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost.* 2020;18(2):411-21. DOI:10.1111/jth.14662; PMID: 31630479
- Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1599-607. DOI:10.1056/NEJMoa1915103; PMID: 32223112



OMNIDOCTOR.RU

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.03.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.03.2022