

Лечение врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (синдрома Апшоу–Шульмана)

Г.М. Галстян^{✉1}, А.А. Масчан², Е.Е. Клебанова¹, И.И. Калинина²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В обзоре обсуждаются подходы к лечению врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (ТТП), или синдрома Апшоу–Шульмана. При врожденной ТТП достаточно выполнение трансфузий плазмы, используются также такие методы лечения, как терапевтический плазмообмен, введение концентрата фактора свертывания VIII, рекомбинантного ADAMTS13. Отдельно обсуждаются вопросы ведения пациенток с ТТП во время беременности, особенности лечения ТТП у детей.

Ключевые слова: ADAMTS13, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, синдром Апшоу–Шульмана, беременность, терапевтический плазмообмен, рекомбинантный ADAMTS13

Для цитирования: Галстян Г.М., Масчан А.А., Клебанова Е.Е., Калинина И.И. Лечение врожденной тромботической тромбоцитопенической пурпуры (синдрома Апшоу–Шульмана). Терапевтический архив. 2021; 93 (7): 826–829. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200914

REVIEW

Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura

Gennadii M. Galstyan^{✉1}, Alexei A. Maschan², Elizaveta E. Klebanova¹, Irina I. Kalinina²

¹National Research Center for Hematology, Moscow, Russia;

²Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

Abstract

The review discusses approaches to treatment of congenital thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) or Upshaw-Schulman syndrome. In congenital TTP, plasma transfusions are sufficient. Such treatment options as plasma exchange, administration of clotting factor VIII concentrate, recombinant ADAMTS13, are also used. Separately discussed issues of management of patients with TTP during pregnancy, and pediatric patients with TTP.

Keywords: ADAMTS13, thrombotic thrombocytopenic purpura, Upshaw-Schulman syndrome, pregnancy, therapeutic plasma exchange, recombinant ADAMTS13

For citation: Galstyan GM, Maschan AA, Klebanova EE, Kalinina II. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh). 2021; 93 (7): 826–829. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200914

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) – это редкое заболевание, проявляющееся неиммунной тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и нарушением функций органов и систем ишемического генеза вследствие тромбирования мелких артерий. Причиной развития ТТП является функциональный или количественный дефицит металлопротеиназы ADAMTS13 (A Disintegrin And Metalloprotease with ThromboSpondin type 1 motif), расщепляющей высокомолекулярный фактор фон Виллебранда (vWF). Диагноз ТТП подтверждается при выявлении в плазме крови активности ADAMTS13 < 10%.

Различают врожденную и приобретенную ТТП [1]. При врожденной ТТП (синдром Апшоу–Шульмана) в результате мутации гена, кодирующего синтез ADAMTS13, нарушается либо секреция этого фермента, либо его функция [2].

Цель – осветить вопросы лечения врожденной ТТП.

Трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) позволяют восполнить дефицит ADAMTS13 у больных наследственной ТТП. В острой фазе заболевания рекомендуются трансфузии СЗП до 20–40 мл/кг в сутки [3], однако даже существенно меньшие дозы СЗП нормализуют количество тромбоцитов в течение 2–3 сут. Период полужизни

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Галстян Геннадий Мартинович** – д-р мед. наук, зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». Тел.: +7(495)612-48-59, e-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

Масчан Алексей Александрович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. ген. дир. – дир. Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-0016-6698

Клебанова Елизавета Евгеньевна – врач анестезиолог-реаниматолог отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «НМИЦ гематологии». ORCID: 0000-0002-8141-9422

Калинина Ирина Игоревна – канд. мед. наук, врач-гематолог отд-ния детской гематологии/онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева». ORCID: 0000-0002-0813-5626

✉ **Gennadii M. Galstyan**. E-mail: gengalst@gmail.com; ORCID: 0000-0001-8818-8949

Alexei A. Maschan. ORCID: 0000-0002-0016-6698

Elizaveta E. Klebanova. ORCID: 0000-0002-8141-9422

Irina I. Kalinina. ORCID: 0000-0002-0813-5626

ADAMTS13 2–3 дня [4], и требуются ежедневные трансфузии СЗП в течение 7–10 дней, чтобы достичь нормальной плазменной активности ADAMTS13. После купирования острой ситуации проводятся трансфузии СЗП в дозировке 10–15 мл/кг каждые 10–14 дней, однако частота трансфузий варьирует в зависимости от клинических проявлений и тяжести заболевания, а также частоты обострений. При опасности волемиической перегрузки вместо трансфузий СЗП может быть применен плазмообмен.

Возможно использование вместо СЗП трансфузий криосупернатанной плазмы (КСП). КСП – это компонент донорской крови человека, приготовленный из СЗП удалением криопреципитата [5]. В КСП по сравнению с СЗП и криопреципитатом значительно снижены концентрации фактора свертывания крови VIII (FVIII) (0,20 ед/л против 1,14 ед/л и 12,7 ед/л соответственно), фибриногена (1,98 г/л против 2,96 г/л и 8,2 г/л) vWF (0,16 ед/л против 1,27 ед/л и 8,35 ед/л), отсутствуют мультимеры vWF, концентрация ADAMTS13 в КСП близка к таковой в СЗП, но ниже на 10–20% [6–8].

Показаны большая выживаемость и более раннее восстановление количества тромбоцитов крови у больных ТТП, леченных КСП, по сравнению с лечеными СЗП [9, 10]. КСП одобрена Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) для лечения ТТП [7]. По эффективности она не уступает СЗП [11]. Трансфузии КСП должны использоваться у пациентов, у которых нет гипофибриногенемии, поскольку в этом компоненте крови содержание фибриногена низкое.

Концентрат FVIII. Установлено, что в отдельных концентратах FVIII содержится большое количество ADAMTS13. При сравнении концентратов FVIII разных производителей (Koate-DVI, Wilate, Humate P, Alphanate, Emoclot, Humafactor-8, Kedrion Exp. FVIII Conc) установлено, что активность ADAMTS13 колеблется в них от менее 0,03 ед/л (Humafactor-8) до 9,08±0,7 ед/мл (Koate-DVI), а антиген ADAMTS13 – от неопределяемых значений (Humafactor-8) до 8,42±0,12 ед/мл (Koate-DVI) [12]. Имеются сообщения о лечении обострений и профилактике ТТП концентратами FVIII в дозе 15–30 МЕ/кг у 7 больных врожденной ТТП [13]. В клиническом наблюдении [14] 19-летний больной врожденной ТТП получал лечение концентратом FVIII Koate-DVI в дозе 30–35 МЕ/кг каждые 3–4 дня, что привело к увеличению количества тромбоцитов до 100×10^9 /л, повышению активности ADAMTS13 в плазме с 2 до 8% и ремиссии, которая длилась 36 мес. Принимая во внимание, что период полужизни ADAMTS13 в плазме составляет 72 ч, после инъекции Koate-DVI его активность ADAMTS13 вернется к исходным значениям через 6 дней. В ретроспективном исследовании приведены данные 6 больных врожденной ТТП, которые получали Koate-DVI в дозировке 30–50 МЕ/кг FVIII, что соответствовало 3–6 МЕ/кг ADAMTS13, длительность лечения составила от 1 года до 10 лет, все больные хорошо переносили лечение [15]. Однако лишь отдельные клинические наблюдения, отсутствие больших исследований и убедительных доказательств не позволяют Международному обществу специалистов по тромбозу и гемостазу (International Society on Thrombosis and Hemostasis – ISTH) рекомендовать применение концентратов FVIII для лечения ТТП, поскольку в концентратах FVIII может варьировать содержание ADAMTS13, неясна степень очистки ADAMTS13, достаточно ли его для лечения [16].

Рекомбинантный ADAMTS13 (rADAMTS13) является новым перспективным препаратом для лечения врожденной ТТП. В экспериментальной модели крысам вводили поликлональные антитела к ADAMTS13, а затем – vWF,

что приводило к развитию у животных ТТП-подобного синдрома (тромбоцитопения, гемолитическая анемия, тромбы в почках, в мозге). Профилактическое введение rADAMTS13 предупреждало развитие ТТП у крыс [17]. В экспериментах на мышах, нокаутных по ADAMTS13, введение рекомбинантного vWF приводило к развитию анемии, шистосцитозу, повышению концентрации лактатдегидрогеназы в крови, тромбоцитопении, предварительное введение rADAMTS13 предотвращало возникновение этих изменений [18]. В настоящее время проведена I фаза многоцентрового проспективного исследования, в которое включены 15 больных врожденной ТТП и активность в плазме ADAMTS13 < 6%, введение rADAMTS13 (BAX 930) в дозах 5, 20 и 40 ед/кг хорошо переносилось, приводило к дозозависимому увеличению активности ADAMTS13 в плазме до 7,5, 36,1 и 94,1% соответственно, определяемая активность ADAMTS13 в плазме сохранялась в течение 24, 240 и 280 ч соответственно, при этом не зафиксировано серьезных нежелательных явлений [19]. На основании сопоставимой с трансфузиями СЗП эффективности и отсутствием серьезных нежелательных явлений FDA одобрен ускоренный процесс по проведению сразу III фазы клинических исследований rADAMTS13 у больных врожденной ТТП [20]. Это многоцентровое рандомизированное исследование (ClinicalTrials.gov NCT03393975) запланировано компанией «Takeda», сроки проведения с 2017 по 2023 г. [21]. Планируется использовать rADAMTS13 (другие наименования BAX 930, TAK-755, SHP-655) в 2 когортах больных врожденной ТТП: в 1-й – с целью профилактики, во 2-й – для лечения «по требованию».

Терапевтический плазмообмен может быть использован для лечения врожденной ТТП в случаях, когда при лечении ТТП вследствие трансфузий больших объемов СЗП возникает угроза волемиической перегрузки. При плазмообмене восполняется дефицит ADAMTS13, элиминируются свободноциркулирующие мультимеры vWF, свободный гемоглобин и тромбин [22].

При проведении плазмообмена для замещения объема возможно использование КСП вместо СЗП.

Иное лечение

Переливание эритроцитсодержащих компонентов (ЭСК). При массивном гемолизе и уменьшении концентрации гемоглобина крови ниже 70 г/л показано переливание ЭСК. Триггер для трансфузий ЭСК может быть повышен до 100 г/л у кардиологических пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или в связи с другими клиническими ситуациями [23]. Необходимо проводить терапию фолатами при активном гемолизе.

Переливание концентратов тромбоцитов. Переливание концентратов тромбоцитов при ТТП может привести к ухудшению течения заболевания и увеличить частоту рецидивов [24]. Переливание тромбоцитов возможно только при угрожающем жизни геморрагическом синдроме (кровотечение, внутричерепное кровоизлияние и др.) либо перед выполнением инвазивных процедур.

Дезагрегантная терапия. По данным Итальянской кооперативной группы, у больных, в течение года получавших дезагрегантную терапию тиклопедином, была меньше частота рецидивов, чем у больных, не получавших дезагреганты (6,25 и 21,4%) [25]. Поэтому целесообразен прием ацетилсалициловой кислоты в малых дозах (50–100 мг/сут) после восстановления количества тромбоцитов более 50×10^9 /л.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ). Риск венозных тромбозов при ТТП повышен вследствие длительной имму-

билизации, в связи с чем показана рутинная профилактика НМГ. Необходимо начинать профилактику НМГ после восстановления количества тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$.

Ведение пациенток с синдромом Апшоу–Шульмана во время беременности

Беременность – один из наиболее частых триггеров ТТП. Более того, при врожденной ТТП она нередко впервые проявляется именно во время первой беременности. «Неожиданная частота синдрома Апшоу–Шульмана при ТТП, начавшейся во время беременности» – так назвали свою статью авторы, когда выявили, что врожденная ТТП выявляется у каждой 4-й беременной с ТТП [26].

Беременным с врожденной ТТП достаточно трансфузий СЗП/КСП, профилактически раз в 2 нед в дозе 10 мл/кг от наступления беременности до 20 нед, чтобы поддержать активность ADAMTS13 около 15% [27, 28]. При наличии риска волемиической перегрузки может потребоваться проведение плазмообмена. Начиная с 20-й недели или если количество тромбоцитов остается ниже $150 \times 10^9/\text{л}$, отмечается повышение лактатдегидрогеназы, трансфузии СЗП/плазмообмены проводятся еженедельно до 6 нед после родов [28, 29]. При этом необходимо мониторировать плазменную активность ADAMTS13. Подобная тактика у 23 женщин с врожденной ТТП, у которых зафиксировано 53 беременности, позволила ни в одном случае не допустить материнской смертности и в 37 (80%) случаях родить здорового ребенка, было 15 потерь плода [28].

Показано, что исход беременности при синдроме Апшоу–Шульмана во многом зависит от тяжести заболевания. Из

34 беременных с тяжелым течением врожденной ТТП, у которых было 49 беременностей, умерли 6% и выжили всего 16 новорожденных. Среди беременных с нетяжелыми осложнениями не зафиксировано ни одного смертельного случая, но из 5 плодов живыми родились только 2, при отсутствии осложнений не имелось летальных исходов среди матерей, и выжили все родившиеся дети [30].

Особенности терапии ТТП у детей

У детей ТТП является исключительной редкостью, и соотношение врожденных и приобретенных форм принципиально отличается от такового у взрослых больных. По данным Французского регистра ТТП за 15 лет включены 74 ребенка, из них 29 (39%) с врожденной ТТП [31]. При врожденной ТТП (синдроме Апшоу–Шульмана) главной и единственной патогенетически обоснованной терапией являются регулярные трансфузии СПЗ с интервалом в 3–4 нед в дозировке 10 мл/кг. Перспективным остается применение rADAMTS13.

При уменьшении концентрации гемоглобина 70–80 г/л показаны трансфузии ЭСК, однако показания у каждого конкретного ребенка определяются темпами уменьшения концентрации гемоглобина, клинической переносимостью анемии и значениями ретикулоцитоза. Трансфузии концентратов тромбоцитов возможны только при жизнеугрожающих кровотечениях и никогда не должны применяться профилактически.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Список сокращений

КСП – криосупернатантная плазма
НМГ – низкомолекулярные гепарины
СЗП – свежемороженая плазма
ТТП – тромбоцитарная тромбоцитопеническая пурпура
ЭСК – эритроцитосодержащие компоненты крови
ADAMTS13 (A Disintegrin and Metalloprotease with Trombospondin type 1 repeats, member 13) – металлопротеиназа, принадлежащая к семейству пептидазных белков ADAM

FDA (Food and Drug Administration) – Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США
FVIII – фактор свертывания VIII
rADAMTS13 – рекомбинантный ADAMTS13
vWF – фактор фон Виллебранда

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Scully M, Cataland S, Coppo P, et al. Consensus on the standardization of terminology in thrombotic thrombocytopenic purpura and related thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost.* 2017;15(2):312-22. DOI:10.1111/jth.13571
- Roose E, Tersteeg C, Demeersseman R, et al. Anti-ADAMTS13 Antibodies and a Novel Heterozygous p.R1177Q Mutation in a Case of Pregnancy-Onset Immune-Mediated Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *TH Open.* 2018;2(1):e8-15. DOI:10.1055/s-0037-1615252
- Knöbl P. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *Memo.* 2018;11(3):220-6. DOI:10.1007/s12254-018-0429-6
- Zheng X. Structure-function and regulation of ADAMTS13. *J Thromb Haemost.* 2013;11(Suppl. 1):11-23. DOI:10.1111/jth.12221
- Галстян Г.М., Гапонова Т.В., Шерстнев Ф.С., и др. Клиническое использование криосупернатантной плазмы. *Гематология и трансфузиология.* 2020;65(3):351-9 [Galstyan GM, Gaponova TV, Sherstnev FS, et al. Clinical guidelines for cryosupernatant transfusions. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2020;65(3):351-9 (in Russian)]. DOI:10.35754/0234-5730-2020-65-3-351-359
- Hori Y, Hayakawa M, Isonishi A, et al. ADAMTS13 unbound to larger von Willebrand factor multimers in cryosupernatant: Implications for selection of plasma preparations for thrombotic thrombocytopenic purpura treatment. *Transfusion.* 2013;53(12):3192-202. DOI:10.1111/trf.12182
- Raife TJ, Friedman KD, Dwyre DM. The pathogenicity of von Willebrand factor in thrombotic thrombocytopenic purpura: reconsideration of treatment with cryopoor plasma Thomas. *Transfusion.* 2006;46:74-9. DOI:10.1111/j.1537-2995.2006.00674.x
- Freedman M, Rock G. Analysis of the products of cryoprecipitation: RiCoF is deficient in cryosupernatant plasma. *Transfus Apher Sci.* 2010;43(2):179-82. DOI:10.1016/j.transci.2010.07.004
- Von Baeyer H. Plasmapheresis in thrombotic microangiopathy-associated syndromes: review of outcome data derived from clinical trials and open studies. *Ther Apher.* 2002;6(4):320-8. DOI:10.1046/j.1526-0968.2002.00390.x
- Altuntas F, Aydogdu I, Kabuku S, et al. Therapeutic plasma exchange for the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura: A retrospective multicenter study. *Transfus Apher Sci.* 2007;36(1):57-67. DOI:10.1016/j.transci.2006.05.014
- Rock G, Anderson D, Clark W, et al. Does cryosupernatant plasma improve outcome in thrombotic thrombocytopenic purpura? No answer yet. *Br J Haematol.* 2005;129(1):79-86. DOI:10.1111/j.1365-2141.2005.05418.x

12. Peyvandi F, Mannucci PM, Valsecchi C, et al. ADAMTS13 content in plasma-derived factor VIII/von Willebrand factor concentrates. *Am J Hematol.* 2013;88(10):895-8. DOI:10.1002/ajh.23527
13. Scully M, Gattens M, Khair K, et al. The use of intermediate purity factor VIII concentrate BPL 8Y as prophylaxis and treatment in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2006;135(1):101-4. DOI:10.1111/j.1365-2141.2006.06264.x
14. Naik S, Mahoney DH. Successful treatment of congenital ttp with a novel approach using plasma-derived factor VIII. *J Pediatr Hematol/Oncol.* 2013;35(7):551-3. DOI:10.1097/MPH.0b013e3182755c38
15. Aledort LM, Singleton TC, Ulsh PJ. Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenia Purpura: A New Paradigm. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(7):524-7. DOI:10.1097/MPH.0000000000000917
16. Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH Guidelines for Treatment of Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *J Thromb Haemost.* 2020;18(10):2496-502. DOI:10.1111/jth.15010
17. Tersteeg C, Schiviz A, De Meyer SF, et al. Potential for Recombinant ADAMTS13 as an Effective Therapy for Acquired Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2015;35(11):2336-42. DOI:10.1161/ATVBAHA.115.306014
18. Schiviz A, Wuersch K, Piskernik C, et al. A new mouse model mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: Correction of symptoms by recombinant human ADAMTS13. *Blood.* 2012;119(25):6128-35. DOI:10.1182/blood-2011-09-380535
19. Scully M, Knöbl P, Kentouche K, et al. A recombinant ADAMTS-13: First-in-human pharmacokinetics and safety in congenital thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2017;130(19):2055-63. DOI:10.1182/blood-2017-06-788026
20. FDA. FDA Fast Tracks Recombinant ADAMTS13 Enzyme Replacement Therapy. 2017.
21. ClinicalTrials.gov. A Study of Prophylactic and On-demand Treatment of Congenital Thrombotic Thrombocytopenic Purpura (cTTP) With BAX 930 (rADAMTS13) – Full Text View – ClinicalTrials.gov. 2017.
22. Nguyen TC, Han YY. Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis.* 2011;7(1):28-31. DOI:10.4161/org.7.1.14027
23. Аксельрод Б.А., Балашова Е.Н., Баутин А.Е., и др. Клиническое использование эритроцитсодержащих компонентов донорской крови. *Гематология и трансфузиология.* 2018;63(4):372-435 [Akselrod BA, Balashova EN, Bautin AE, et al. [Clinical guidelines for red blood cell transfusion]. *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2018;63(4):372-435 (in Russian)]. DOI:10.25837/HAT.2019.62.39.006
24. Benhamou Y, Baudel JL, Wynckel A, et al. Are platelet transfusions harmful in acquired thrombotic thrombocytopenic purpura at the acute phase? Experience of the French thrombotic microangiopathies reference center. *Am J Hematol.* 2015;90(6):E127-9. DOI:10.1002/ajh.23997
25. Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, et al. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica.* 1997;82(4):429-35.
26. Moatti-Cohen M, Garrec C, Wolf M, et al. Unexpected frequency of Upshaw-Schulman syndrome in pregnancy-onset thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2012;119(24):5888-97. DOI:10.1182/blood-2012-02-408914
27. Savignano C, Rinaldi C, de Angelis V. Pregnancy associated thrombotic thrombocytopenic purpura: Practical issues for patient management. *Transfus Apher Sci.* 2015;53(3):262-8. DOI:10.1016/j.transci.2015.11.005
28. Scully M, Thomas M, Underwood M, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura and pregnancy: Presentation, management, and subsequent pregnancy outcomes. *Blood.* 2014;124(2):211-9. DOI:10.1182/blood-2014-02-553131
29. Gangaraju R, Rodgers GM. Upshaw-Schulman syndrome and pregnancy: successful management with plasma infusions. *Ann Hematol.* 2016;95(10):1745-6. DOI:10.1007/s00277-016-2755-2
30. Kasht R, Borogovac A, George JN. Frequency and severity of pregnancy complications in women with hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ame J Hematol.* 2020;95(11):E316-8. DOI:10.1002/ajh.25964
31. Joly BS, Stepanian A, Leblanc T, et al. Child-onset and adolescent-onset acquired thrombotic thrombocytopenic purpura with severe ADAMTS13 deficiency: a cohort study of the French national registry for thrombotic microangiopathy. *Lancet Haematol.* 2016. DOI:10.1016/S2352-3026(16)30125-9

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.04.2021



OMNIDOCTOR.RU