

Ритуксимаб-индуцированный интерстициальный пневмонит при неходжкинской лимфоме. Клинический случай

Н.А. Огнерубов^{✉1}, Т.С. Антипова²

¹ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия;

²ООО «ПЭТ-Технолоджи», Тамбов, Россия

Аннотация

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело против CD20+ лимфоцитов, применяемое для лечения неходжкинских лимфом, гематологических и аутоиммунных заболеваний – ревматоидного артрита, системной красной волчанки, тромбоцитопенической пурпуры, гемолитической анемии, рассеянного склероза. Безопасность препарата имеет важное значение для принятия решения о лечении. Интерстициальные заболевания легких, ассоциированные с ритуксимабом, встречаются редко.

Цель. Описать случай интерстициального пневмонита, индуцированного ритуксимабом в монорежиме по окончании поддерживающей терапии.

Материалы и методы. Под наблюдением находился пациент 37 лет с неходжкинской лимфомой стадии IIB, с поражением небных миндалин, шейных и подчелюстных лимфатических узлов с обеих сторон. Гистологически – диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома.

Результаты. Больному по поводу диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы IIB стадии проведено 6 курсов химиоиммунотерапии по схеме R-CHOP, по окончании которых получен полный клинико-метаболический ответ. Назначена поддерживающая терапия ритуксимабом в дозе 375 мг/м² каждые 2 мес на протяжении 2 лет. На этом этапе лечения проводилась совмещенная позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ) с интервалом 4–5 мес. При этом каких-либо рентгенологических проявлений легочной патологии не выявлено. Через 7 нед после последнего введения ритуксимаба (24 мес) по результатам очередной ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выявлены рентгенологические изменения, которые расценены как интерстициальный пневмонит, какие-либо респираторные проявления заболевания отсутствовали. Признаков прогрессирования опухолевого процесса не обнаружено.

Заключение. Ритуксимаб может способствовать развитию поздней легочной токсичности в виде интерстициального пневмонита у больных неходжкинской лимфомой в молодом возрасте после завершения поддерживающей терапии в течение 24 мес. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является основным методом диагностики легочной токсичности.

Ключевые слова: неходжкинская лимфома, ритуксимаб, интерстициальный пневмонит, ПЭТ/КТ

Для цитирования: Огнерубов Н.А., Антипова Т.С. Ритуксимаб-индуцированный интерстициальный пневмонит при неходжкинской лимфоме. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(6):408–411. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201279

CASE REPORT

Rituximab-induced interstitial pneumonitis in patient with non-Hodgkin lymphoma: a clinical case

Nikolai A. Ognerubov^{✉1}, Tatiana S. Antipova²

¹Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia;

²PET-Technology, Tambov, Russia

Abstract

Rituximab is a chimeric monoclonal antibody against CD20+ lymphocytes used to treat non-Hodgkin lymphoma, hematological and autoimmune diseases – rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, thrombocytopenic purpura, hemolytic anemia, multiple sclerosis. The safety of the drug is critical to the choice of treatment. Rituximab-associated interstitial lung disease is rare.

Objective. To describe a case of interstitial pneumonitis induced by rituximab in monotherapy at the end of maintenance therapy.

Materials and methods. We describe a case of a 37-year-old patient with stage IIB non-Hodgkin lymphoma involving palatine tonsils and cervical and submandibular lymph nodes on both sides. Histologically, this tumor was a diffuse large B-cell lymphoma.

Results. A patient received six R-CHOP courses of chemotherapy and immunotherapy for stage IIB diffuse large B-cell lymphoma. After the therapy, a complete clinical and metabolic response was achieved. Rituximab maintenance therapy was administered at a dose of 375 mg/m² every 2 months for 2 years. At this treatment stage, combined positron tomography and 18F-fluorodeoxyglucose computed tomography (PET/CT with 18F-FDG) was performed at 4–5 months intervals. No radiological signs of pulmonary diseases were detected. Seven weeks after the last dose of rituximab (24 months), another PET/CT with 18F-FDG showed radiological changes that were considered to be interstitial pneumonitis, with no respiratory signs of the disease. No signs of tumor progression were found.

Conclusion. Rituximab may contribute to late pulmonary toxicity presented as interstitial pneumonitis in non-Hodgkin lymphoma patients at a young age after maintenance therapy for 24 months. PET/CT with 18F-FDG is the primary method of diagnosing pulmonary toxicity.

Keywords: non-Hodgkin lymphoma, rituximab, interstitial pneumonitis, PET/CT

For citation: Ognerubov NA, Antipova TS. Rituximab-induced interstitial pneumonitis in patient with non-Hodgkin lymphoma: a clinical case. Consilium Medicum. 2022;24(6):408–411. DOI: 10.26442/20751753.2022.6.201279

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Огнерубов Николай Алексеевич** – д-р мед. наук, канд. юрид. наук, проф., зав. каф. онкологии Медицинского института ФГБОУ ВО «ТГУ им. Г.Р. Державина», засл. работник высшей школы РФ, засл. врач РФ. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Антипова Татьяна Сергеевна – врач Центра ядерной медицины ООО «ПЭТ-Технолоджи». ORCID: 0000-0003-4165-8397

✉ **Nikolai A. Ognerubov** – D. Sci. (Med.), Cand. Sci. (Law), Prof., Derzhavin Tambov State University. E-mail: ognerubov_n.a@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4045-1247

Tatiana S. Antipova – doctor, PET-Technology. ORCID: 0000-0003-4165-8397

Введение

Ритуксимаб представляет собой химерное моноклональное антитело против CD20+ В-лимфоцитов, которое эффективно используется для лечения неходжкинских лимфом в сочетании с химиотерапией с 1998 г. Кроме того, он применяется для лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, рассеянного склероза и аутоиммунной гемолитической анемии [1–4].

У 10% пациентов отмечаются побочные реакции, обусловленные введением ритуксимаба, в виде лихорадки, озноба и артериальной гипотензии, как правило, при первой инфузии [5]. Респираторные явления в виде кашля, озноба, бронхоспазма, одышки, синусита были зарегистрированы у 38% пациентов, получавших ритуксимаб [6].

Тяжелая легочная токсичность в виде фиброзной пневмонии, пневмонита, интерстициальной пневмонии встречается редко [4].

Частота интерстициального пневмонита колеблется от 0,01 до 0,03%. Позднее, по мере накопления клинического опыта, появились новые сообщения о более высоких показателях встречаемости – 3,7–10% [7].

На страницах периодической печати этой проблеме посвящены единичные казуистические наблюдения и обзоры [8–10]. В 2012 г. А. Hadjinicolaou и соавт. опубликовали результаты систематического обзора литературы для подтверждения интерстициального заболевания легких, индуцированного ритуксимабом, встречающейся в базах PubMed, Cochrane Library и EMBASE до июня 2010 г. Всего они выявили 121 случай интерстициального пневмонита [11].

Среди клинических симптомов наиболее распространенными являются одышка, лихорадка и сухой кашель. Другие симптомы включали утомляемость, кровохарканье, сыпь на коже, боли в грудной клетке [11, 12].

Тем не менее А. Hadjinicolaou и соавт. (2012 г.) наблюдали бессимптомное течение в 20,7% наблюдений. Заболевание выявлялось случайно, с помощью различных методов медицинской визуализации [11].

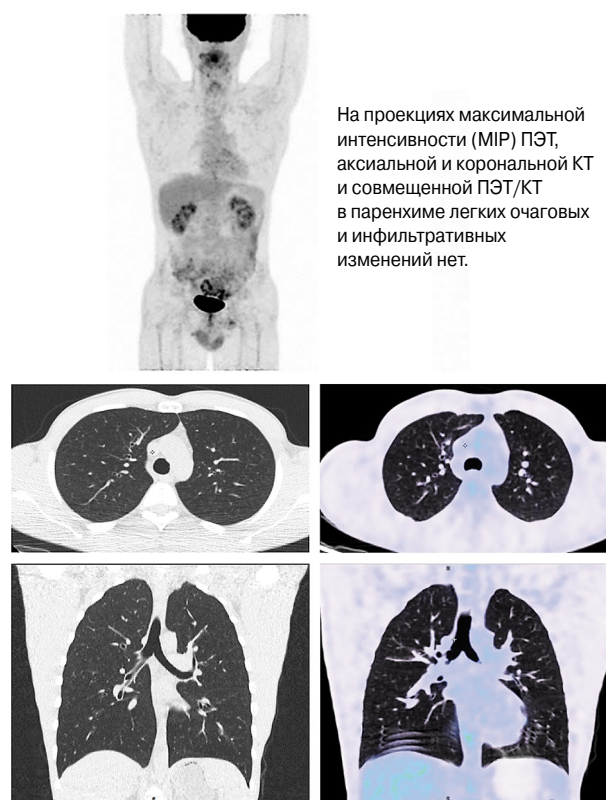
Н. Lioté и соавт. (2010 г.) в зависимости от начала заболевания различают три клинических варианта: острый, с началом менее 7 дней после введения ритуксимаба; острый/подострый – от 7 до 21 дня; хронический – более 30 дней [12].

К факторам риска развития интерстициального пневмонита, индуцированного ритуксимабом, относят: основной диагноз, возраст, статус ECOG, а также низкий уровень сывороточного альбумина. Причем возраст и статус ECOG являются предикторами развития интерстициального пневмонита. Считают, что это заболевание возникает в 75% случаев при диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфоме, у лиц пожилого возраста при медиане возраста 65 лет, с преобладанием мужского пола – 52% [11]. Однако это состояние может возникать и у молодых пациентов. D. Lee и соавт. (2007 г.) описали случай интерстициального пневмонита у 35-летней женщины с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой после 3 курсов химиотерапии R-CHOP [13].

Среднее количество циклов ритуксимаба, проведенных до начала клинического дебюта, составило 4,1 (диапазон 1–12 циклов) [14].

Основным методом диагностики интерстициального пневмонита является спиральная компьютерная томография органов грудной клетки. Рентгенологическими проявлениями при этом были затемнения по типу «матового стекла», а также признаки альвеолита, легочного фиброза и консолидации. Совмещенная позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией с 18F-фтордезоксиглюкозой (ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ) применялась в 20,7% случаев, демонстрируя при этом диффузное или пятнистое поглощение легочной тканью радиофармпрепарата [14].

Рис. 1. Пациент П., 37 лет. Через 12 мес после начала поддерживающей терапии ритуксимабом.



Цель исследования – представить случай интерстициального пневмонита, индуцированного ритуксимабом в качестве поддерживающей терапии, у молодого пациента при неходжкинской лимфоме.

Материалы и методы

Под наблюдением находился больной 37 лет с неходжкинской лимфомой IIВ стадии, с двусторонним поражением небных миндалин, шейных и подчелюстных лимфатических узлов. Выполнена биопсия шейного лимфатического узла. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях выявлена диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с экспрессией CD20. ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ проводилась на томографе Optima PET/CT 560 (GE).

Мы сообщаем о молодом пациенте с диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомой, у которого интерстициальный пневмонит развился по окончании 12 инфузий ритуксимаба в качестве поддерживающей терапии.

Результаты

Больной П., 37 лет, считает себя больным на протяжении 2 мес, когда стала повышаться температура тела по вечерам до 38,3°C, появились профузная потливость и образования на шее с обеих сторон. Похудел на 8 кг. Обследован. Выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ. По данным ПЭТ/КТ выявлены увеличенные небные миндалины, шейные и подчелюстные лимфатические узлы с повышенной метаболической активностью, максимальное значение стандартизированного уровня накопления (SUVmax) – 3,7–5,6. Произведена биопсия шейного лимфатического узла слева. При гистологическом и иммуногистохимическом исследованиях выявлена диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома с экспрессией CD20. Установлен диагноз неходжкинской лимфомы IIВ стадии, с двусторонним поражением небных миндалин, шейных и подчелюстных лимфатических узлов, по поводу чего проведено 6 циклов

иммунохимиотерапии по схеме R-CHOP в стандартном режиме. По завершении лечения выполнена ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, достигнута ПЭТ-негативная ремиссия. После этого пациенту проводилась поддерживающая терапия инфузией ритуксимаба в дозе 375 мг/м² каждые 2 мес на протяжении 2 лет, всего 12 введений.

На этом этапе лечения проводилась ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ с интервалом 4–5 мес. При этом каких-либо рентгенологических проявлений легочной патологии не обнаружено (рис. 1).

Через 7 нед после последнего введения ритуксимаба (24 мес) по результатам очередной ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выявлены диффузные интерстициальные уплотнения по типу «матового стекла» в правом и левом легком с повышенной фиксацией радиофармпрепарата легочной тканью. Коэффициент SUVmax равнялся 10,51. Признаков прогрессирования опухолевого процесса не обнаружено. Указанные изменения расценены как интерстициальный пневмонит (рис. 2).

При этом какие-либо респираторные симптомы заболевания у пациента отсутствовали.

Обсуждение

Ритуксимаб представляет собой мышиное/человеческое химерное моноклональное антитело против CD20+ В-лимфоцитов, которое было одобрено н FDA в конце 1998 г. для лечения ряда злокачественных гематологических и аутоиммунных заболеваний. Он применяется как в монорежиме, так и в сочетании с химиотерапией [3].

Легочные осложнения при лекарственной терапии злокачественных новообразований могут быть быстропрогрессирующими, тяжелыми и даже фатальными. При назначении химиотерапии клиницисты должны представлять ее последствия и принимать решения о возможности продолжения лечения потенциально опасным препаратом.

Легочная токсичность при применении ритуксимаба относится к разряду редких осложнений. Частота возникновения составляет от 0,01 до 10% [7, 14–16]. Такой разброс частоты обусловлен разницей между результатами в клинических исследованиях и реальной клинической практикой. В целом частота интерстициального пневмонита при применении ритуксимаба выше, а прогноз хуже.

Первично-следственную связь роли ритуксимаба в развитии интерстициального пневмонита доказать трудно.

Важной диагностической проблемой в таких случаях является комбинированное применение ритуксимаба с химиотерапевтическими препаратами, особенно при лечении лимфом, поскольку они также могут способствовать развитию легочной токсичности.

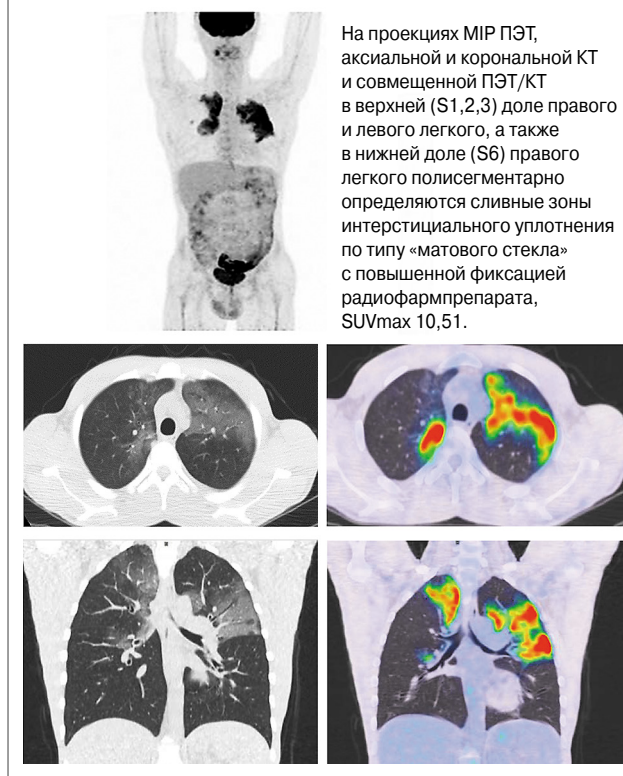
Тем не менее в литературе имеются сообщения, свидетельствующие о вкладе ритуксимаба в развитие легочной токсичности. Так, среди более 100 пациентов с лимфомой, получивших CHOP в сочетании с ритуксимабом, пневмонит наблюдался чаще, составляя 7%, а при его отсутствии в схеме лечения – в 3% [17].

Кроме того, интерстициальный пневмонит встречался и у больных после инфузаций ритуксимаба в монорежиме по поводу системной красной волчанки, ревматоидного артрита и тромбоцитопенической пурпуры [18, 19]. Также его развитие возможно и в процессе лечения. Так, D. Makenzi и соавт. (2021 г.) описали случай интерстициального пневмонита у пациента с фолликулярной лимфомой через 4 нед после завершения 2-го цикла терапии ритуксимабом с бендамустином [4].

В проведенном ретроспективном анализе D. Ennishi и соавт. (2008 г.) описывают 13 случаев интерстициального пневмонита среди 90 больных после лечения по схеме R-CHOP, в то время как у 105 пациентов после полихимиотерапии по схеме CHOP не зарегистрировано ни одного наблюдения [20].

Приведенный случай интересен тем, что пациент получал ритуксимаб в качестве поддерживающей терапии на

Рис. 2. Пациент П., 37 лет. Через 7 нед по окончании поддерживающей терапии (2 года) ритуксимабом.



протяжении 24 мес. Этот факт в утвердительной форме позволяет рассматривать ритуксимаб как причину развития интерстициального пневмонита.

Клинические и рентгенологические проявления интерстициального пневмонита развиваются через несколько недель после лечения [13]. По данным других авторов, среднее время от начала введения ритуксимаба до появления клинической или рентгенологической симптоматики составляет 30 дней (колебания до 158 дней) [14].

В клинической картине преобладают сухой, непродуктивный кашель, одышка при физической нагрузке и лихорадка, редко встречаются кровохарканье, боль в грудной клетке, озноб. В 20% случаев заболевание протекает бессимптомно, при этом диагноз ставится с помощью дополнительных методов обследования [15].

У представленного пациента заболевание протекало бессимптомно. Диагноз интерстициального пневмонита был поставлен случайно в процессе динамического наблюдения при очередной ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ через 7 нед по окончании 12 введений ритуксимаба в режиме поддерживающей терапии на протяжении 24 мес.

Для постановки диагноза применяются различные методы медицинской визуализации, включая спиральную КТ, ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, бронхоскопию с трансбронхиальной биопсией, а при ее неэффективности – трансбронхиальную криобиопсию. Последняя является высокоинформативным методом морфологического подтверждения диагноза [4].

По данным рентгеновской КТ выявляют двусторонние диффузные поражения по типу «матового стекла». В ряде случаев также описаны проявления организуемой пневмонии, альвеолита, легочного фиброза и консолидации [4, 14].

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ проведено 20,7% пациентов из 121 с интерстициальным пневмонитом. При этом обнаружены двустороннее, реже одностороннее диффузное поглощение радиофармпрепарата или пятнистое накопление 18F-ФДГ в гиперметаболических узелках. Такое поглощение

свидетельствует об активации нейтрофилов в легких. В 15 случаях ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ выявила различные рентгенологические изменения, характерные для интерстициального пневмонита при отсутствии клинических проявлений [14].

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является очень чувствительным методом визуализации для выявления интерстициального пневмонита и может использоваться на ранних стадиях при подозрении на легочную токсичность [14].

В представленном случае диагноз интерстициального пневмонита установлен с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, по результатам которой выявлены зоны интерстициального уплотнения по типу «матового стекла» с обеих сторон с повышенной фиксацией радиофармпрепарата, SUVmax 10,51.

Заключение

Ритуксимаб-индуцированное интерстициальное заболевание легких является редким, но потенциально фатальным осложнением.

Длительная поддерживающая терапия ритуксимабом может способствовать развитию поздней легочной токсичности в виде интерстициального пневмонита у молодых пациентов с неходжкинской лимфомой. В представленном клиническом случае заболевание протекало бессимптомно.

Появление любых респираторных симптомов у больных, получающих ритуксимаб, является основанием для исключения проявлений интерстициального пневмонита.

ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ является методом выбора для диагностики легочной токсичности при злокачественных новообразованиях. Она позволяет диагностировать ранние проявления интерстициального заболевания легких до клинической реализации и рентгенологических изменений. Согласно полученным данным коэффициент стандартизированного максимального поглощения радиофармпрепарата SUVmax легочной тканью составил 10,51.

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. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The author declares that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациент подписал форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

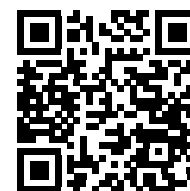
Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Литература/References

- Rastetter W, Molina A, White CA. Rituximab: expanding role in therapy for lymphomas and autoimmune diseases. *Annu Rev Med.* 2004;55(1):477-503. DOI:10.1146/annurev.med.55.091902.104249
- Arnold DM, Dentali F, Crowther MA, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):25-33. DOI:10.7326/0003-4819-146-1-200701020-00006
- Sibilla J, Gottenberg J-E, Mariette X. Rituximab: A new therapeutic alternative in rheumatoid arthritis. *Jt Bone Spine.* 2008;75(5):526-32. DOI:10.1016/j.jbspin.2008.02.009
- Makenzi D, Sabina V, Adrien J, et al. Rituximab Induced Interstitial Lung Disease Diagnosis, Treatment Outcome, and Risk's Factor, a Place for Transbronchial Pulmonary Cryobiopsy. *Case Reports Clin Med.* 2021;10(10):284-94. DOI:10.4236/crcm.2021.1010036
- Barber NA, Ganti AK. Pulmonary toxicities from targeted therapies: a review. *Target Oncol.* 2011;6(4):235-243. DOI:10.1007/s11523-011-0199-0
- Genentech. Rituxan: highlights of prescribing information (revised), 2008. Available at: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/rituxan-prescribing.pdf>. Accessed: 02.09.2011.
- Krishnaswamy UM, Maka VV, Subramanian M, et al. Rituximab Induced Interstitial Lung Disease in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma: A Clinical Study of Six Cases and Review of the Literature. *Lymphoma.* 2014;2014(4):1-6. DOI:10.1155/2014/160421
- Wu Y, Sun X, Liu J, et al. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for primary central nervous system lymphomas: a case report and review of literature. *Chinese Neurosurg J.* 2018;4(1):1. DOI:10.1186/s41016-017-0106-3
- Aagre S, Patel A, Kendre P, Anand A. Rituximab-induced interstitial lung disease in a patient with follicular lymphoma: A rare case report. *Lung India.* 2015;32(6):620. DOI:10.4103/0970-2113.168135
- Zoorob D, Zarudskaya O, Khurshid N, Lutz M. Rituximab related non-infectious lung injury complicating treatment of severe TTP in pregnancy – literature review and case-report. *Obstet Gynecol Int J.* 2022;13(1):58-63. DOI:10.15406/ogij.2022.13.00626
- Hadjinicolaou AV, Nisar MK, Parfrey H, et al. Non-infectious pulmonary toxicity of rituximab: a systematic review. *Rheumatology.* 2012;51(4):653-62. DOI:10.1093/rheumatology/ker290
- Liote H, Liote F, Seroussi B, et al. Rituximab-induced lung disease: a systematic literature review. *Eur Respir J.* 2010;35(3):681-7. DOI:10.1183/09031936.00080209
- Lee DM, Oh SY, Yoon HA, et al. Rituximab-induced Interstitial Pneumonitis in a Young Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Korean J Hematol.* 2007;42(4):423. DOI:10.5045/kjh.2007.42.4.423
- Liu X, Hong X-N, Gu Y-J, et al. Interstitial pneumonitis during rituximab-containing chemotherapy for non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2008;49(9):1778-83. DOI:10.1080/10428190802270886
- Czuczman MS, Gregory SA. The future of CD20 monoclonal antibody therapy in B-cell malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2010;51(6):983-94. DOI:10.3109/10428191003717746
- Kim KM, Kim H-C, Jeon K-N, et al. Rituximab-CHOP Induced Interstitial Pneumonitis in Patients with Disseminated Extranodal Marginal Zone B Cell Lymphoma. *Yonsei Med J.* 2008;49(1):155. DOI:10.3349/ymj.2008.49.1.155
- Swords R, Power D, Fay M, et al. Interstitial pneumonitis following rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol.* 2004;77(1):103-4. DOI:10.1002/ajh.20135
- Kishi J, Nanki T, Watanabe K, et al. A case of rituximab-induced interstitial pneumonitis observed in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2009;48(4):447-8. DOI:10.1093/rheumatology/kep015
- Dhooira S, Sehgal IS, Aggarwal AN, et al. Diagnostic Yield and Safety of Cryoprobe Transbronchial Lung Biopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir Care.* 2016;61(5):700-12. DOI:10.4187/respcare.04488
- Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, et al. Increased incidence of interstitial pneumonia by CHOP combined with rituximab. *Int J Hematol.* 2008;87(4):393-7. DOI:10.1007/s12185-008-0066-7

Статья поступила в редакцию / The article received: 24.02.2022

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.07.2022



OMNIDOCTOR.RU