

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С АНЕВРИЗМОЙ
ИНФРАРЕНАЛЬНОГО ОТДЕЛА БРЮШНОЙ АОРТЫ С И БЕЗ ОККЛЮЗИОННО-
СТЕНОТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОДВЗДОШНО-БЕДРЕННОГО СЕГМЕНТАСлепцов П.А.*¹, Шломин В.В.^{1,2}, Гусинский А.В.^{1,2}, Бондаренко П.Б.^{1,2},
Кучеренко В.С.¹, Фионик О.В.¹, Паненкина В.В.¹

DOI: 10.25881/20728255_2025_20_3_29

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр

им. В. А. Алмазова», Санкт-Петербург

² Городская многопрофильная больница № 2 г. Санкт-Петербурга, Санкт-Петербург**Резюме.** Цель: сравнить результаты открытого хирургического лечения пациентов с аневризмой инфраренального отдела аорты с и без стено-окклюзионного поражения подвздошно-бедренного сегмента.

Материалы и методы: проведен анализ результатов открытого хирургического лечения аневризм инфраренального отдела аорты (АБА) у 125 пациентов. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа – АБА с окклюзионно-стенотическим поражением подвздошно-бедренного сегмента (ПБС) (n = 59), 2 группа – АБА без гемодинамически значимого поражения подвздошно-бедренного сегмента (n = 66). Всем пациентам выполнена резекция АБА с аорто-подвздошным или аорто-бедренным бифуркационным протезированием.

Результаты: госпитальная летальность в 1 группе была больше, 10% по сравнению 3% во второй группе, но статистически значимых различий не было выявлено (p = 0,1). Основной причиной летальности стал высочайший уровень инфаркта миокарда (62%). Возникновение кардиоваскулярных осложнений достоверно встречалась чаще в 1 группе и составила 29% по сравнению с 7% во 2 группе (p = 0,002). Частота тромбозов бранш протеза и артерий нижних конечностей составила в 1 группе 17% по сравнению 4,5% во 2 группе (p = 0,02). Время пережатия аорты и артерий нижних конечностей в 1 группе было длительнее за счет необходимости реконструкции артерий (p = 0,03).

Выводы:

1. Большой диаметр (>70 мм) АБА без гемодинамического поражения ПБС связан с поздней диагностикой и связан с бессимптомным характером течения заболевания и чаще требует доступа посредством ТФЛТ.
2. Меньший диаметр (<50 мм) АБА у пациентов со стено-окклюзионным поражением ПБС, связан с ранним обращением пациентов из-за клинически хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.
3. Открытое хирургическое лечение пациентов с АБА и окклюзионно-стенотическим поражением ПБС сопровождается большим риском кардиоваскулярных осложнений и послеоперационной летальности по сравнению с АБА без атеросклеротического поражения ПБС.

Ключевые слова: аневризма брюшного отдела аорты, открытое хирургическое лечение, резекция аневризмы брюшной аорты, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей.**Обоснование**

Частота встречаемости облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей у пациентов с аневризмой брюшной аорты (АБА) достигает от 20–40%, из них окклюзионно-стенотическое поражение подвздошных и бедренных артерий составляет 20–30% [1]. Наличие атеросклеротического поражения подвздошно-бедренного сегмента (ПБС) значительно увеличивает риск развития АБА [2; 3].

Несмотря на то, что эндоваскулярное лечение пациентов АБА показало лучшие результаты ранней вы-

**RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF INFRARENAL
ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS WITH AND WITHOUT
OCCLUSIVE-STENOTIC LESIONS OF THE ILIO-FEMORAL
SEGMENT**Sleptsov P.A.*¹, Shlomin V.V.^{1,2}, Gusinskiy A.V.^{1,2}, Bondarenko P.B.^{1,2},
Kucherenko V.S.¹, Fionik O.V.¹, Panenkina V.V.¹¹ Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg² Municipal Multi-Specialty Hospital No. 2, St. Petersburg**Abstract.** Purpose of the study: To compare the results of open surgical treatment of infra-renal aortic aneurysms with and without steno-occlusive lesions of the ilio-femoral segment.

Materials and methods: The analysis of the results of open surgical treatment of infra-renal aortic aneurysms was performed in 125 patients. The patients were divided into two groups: group 1 – aneurysm with occlusive-stenotic lesion of the ilio-femoral segment (n = 59), group 2 – aneurysm without hemodynamically significant lesion of the ilio-femoral segment (n = 66). All patients underwent resection of the abdominal aortic aneurysm with aorto-iliac or aorto-femoral bifurcation prosthetics.

Results: In-hospital mortality in group 1 was higher, 10% compared to 3% in group 2, but no statistically significant differences were found (p = 0.1). The main cause of mortality was the highest level of myocardial infarction (62%). The occurrence of cardiovascular complications was significantly more common in group 1 and amounted to 29% compared to 7% in group 2 (p = 0.002). The incidence of thrombosis of the prosthesis branches and lower limb arteries was 17% in group 1 compared to 4.5% in group 2 (p = 0.02). The time of clamping the aorta and lower limb arteries in group 1 was longer due to the need for arterial reconstruction (p = 0.03).

Conclusion:

1. Larger diameter (>70 mm) of abdominal aortic aneurysms (AAA) without hemodynamic lesion to the ilio-femoral segment (IFS) is associated with late diagnosis and associated with the asymptomatic nature of the disease and more often requires access via TFLT.
2. Smaller diameter (<50 mm) of AAA in patients with steno-occlusive lesion to the ILS is associated with early patient referral due to clinical presentation of chronic arterial insufficiency of the lower extremities.
3. Open surgical treatment of patients with AAA and occlusive-stenotic lesion to the ILS is accompanied by a high risk of cardiovascular complications and postoperative mortality compared to AAA without atherosclerotic lesion to the ILS.

Keywords: abdominal aortic aneurysm, open surgical treatment, resection of abdominal aortic aneurysm, peripheral arterial disease.

живаемости по сравнению с «открытыми» операциями, существует обширный перечень противопоказаний для его проведения [4]. Среди них выделяют значимую ангуляцию проксимальной шейки аневризмы, циркулярный кальциноз аорты, выраженная извитость или окклюзию подвздошных артерий [5; 6]. Наиболее частым осложнением после эндопротезирования является тромбоз бранши, который связан чаще всего с атеросклеротическим поражением подвздошных артерий [7; 8].

Известно, что наличие гемодинамически значимого облитерирующего атеросклероза артерий нижних ко-

* e-mail: Sleptsovpanafara93@gmail.com

нечностей (ОААНК) является маркером риска сердечно – сосудистых осложнений в периоперационном периоде после открытого хирургического лечения инфраренальных аневризм аорты [5]. При этом данная категория пациентов имеет ряд противопоказаний к эндоваскулярному лечению, поэтому открытые операции остаются для них «золотым стандартом».

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ 125 пациентов, которым выполнено открытое хирургическое лечение АБА в плановом порядке. Операции проводились в отделении сосудистой хирургии СПб ГБУЗ «ГМПБ №2» в период с 2002 до 2012 гг. Пациенты были разделены на две группы: 1 группа – АБА с окклюзионно – стенотическим поражением ПБС (n = 59), 2 группа – АБА без гемодинамически значимого проявления ПБС (n = 66).

Среди больных было 115 (92%) мужчин и 10 (8%) женщин. Средний возраст пациентов составил $66 \pm 7,2$ года. Средний диаметр АБА в 1 группе больных был достоверно меньше ($p < 0,001$) и составил 56 ± 15 мм по сравнению со 2 группой (65 ± 14 мм). По клиническому течению во 2 группе в два раза чаще встречались симптомные АБА: в 1 группе — 6 больных (10%), во 2 группе – 15 (23%) ($p = 0,06$). По факторам риска достоверные отличия между группами были отмечены следующие: ишемическая болезнь сердца в 1 группе – 92% (n = 54), во 2 группе – 62% (n = 41) ($p < 0,001$); цереброваскулярная болезнь в 1 группе – 34% (n = 20), во 2 группе – 18% (n = 12) ($p = 0,02$); реваскуляризация брахиоцефальных артерий в 1 группе составила 5% (n = 3), тогда как во 2 группе она отсутствовала ($p = 0,04$). По другим факторам риска значимых различий между группами не выявлено. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Всем пациентам выполнялась резекция аневризмы через забрюшинный доступ с выделением шейки и полным пересечением аорты с целью формирования анастомоза «конец в конец» с укреплением его дубликатурой синтетического протеза в виде манжеты. При окклюзионно-стенотическом поражении или аневризматическом расширении подвздошных артерий бранши протеза анастомозировались с общими бедренными артериями. При интактных подвздошных артериях формировался дистальный анастомоз по типу «конец в конец» между браншей протеза и подвздошной артерией. Характеристика операций представлены в таблице 2.

Хроническая ишемия нижних конечностей наблюдалась только у пациентов 1 группы, при этом чаще всего имела место критическая ишемия III–IV ст. по А.В. Покровскому у 63% (n = 37) и ее отсутствие отмечено во второй группе ($p < 0,001$). В 1 группе выполнялись 39% (n = 23) одномоментных вмешательств по реваскуляризации артерий нижних конечностей: полузакрытая петлевая эндартерэктомия (ПЭАЭ) поверхностной бедренной артерии (ПБА) в 17% (n = 4) операций, феморопрофундоластика (ФПП) в 83% случаев (n = 19) ($p < 0,001$).

Табл. 1. Общая характеристика пациентов

Параметр	Группа 1, n = 59 (%)	Группа 2, n = 66 (%)	p
Возраст, лет	65 ± 7	67 ± 7	0,9
Мужчины	56 (95)	60 (90)	0,3
Диаметр аневризмы, мм	56 ± 15	65 ± 14	<0,001
Клиническое течение:			
а) безболевого	53 (90)	51 (77)	0,06
б) болевое	6 (10)	15 (23)	
Окклюзия нижней брыжеечной артерии	28 (47)	13 (19)	<0,001
Курение	55 (93)	56 (85)	0,1
Ишемическая болезнь сердца	54 (92)	41 (62)	<0,001
Реваскуляризация миокарда	7 (12)	7 (10)	0,8
Гипертоническая болезнь	58 (98)	65 (98)	0,9
Цереброваскулярная болезнь	20 (34)	12 (18)	0,04
Реваскуляризация брахиоцефальных артерий	3 (5)	0 (0)	0,04
Сахарный диабет 2 типа	7 (12)	3 (5)	0,1
Хроническая болезнь почек	28 (47)	30 (45)	0,8
Хронические заболевания легких	40 (68)	35 (53)	0,09

Табл. 2. Характеристика операций у пациентов обеих групп

Характеристика операций	Группа 1 n = 59 (%)	Группа 2 n = 66 (%)	p
Вид операции			
Резекция аневризмы с аорто-бедренным бифуркационным протезированием	50 (85)	17 (26)	<0,001
Резекция аневризмы с аорто-подвздошным бифуркационным протезированием	9 (15)	49 (74)	
Доступ к аорте			
Роб	58 (98)	53 (80)	0,02
Торакофренолюмботомия	1 (2)	13 (20)	
Реимплантация нижней брыжеечной артерии			
а) Да	28 (47)	13 (20)	0,01
б) Нет	31 (53)	53 (80)	

Результаты оценивались по госпитальной летальности, частоте развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как: острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, мезентериальный тромбоз, тромбоз бранши и артерий нижних конечностей. Оценивали осложнения такие как: острая почечная недостаточность, ампутация нижних конечностей, парез кишечника в ранние сроки после операции, инфекция послеоперационной раны.

Статистический анализ

Результаты были разнесены по шкале среднеарифметических значений (mean) $\pm$ стандартное отклонение (SD). Разницу в категориальных переменных анализировали посредством χ^2 -критерия Пирсона и F-критерия Фишера, количественные данные – с помощью U-критерия Манна-Уитни для непарных сравнений. Статистическую значимость принимали при $p < 0,05$. При

анализе использовали пакет программ SPSS Statistics 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

Результаты

Общая госпитальная летальность составила 6% (n = 8). В 1 группе – 10% (n = 6) больных, во 2 группе – 3% (n = 2) (p = 0,1). Основные причины летальности в госпитальном периоде: в 5 наблюдениях явился острый инфаркт миокарда (ОИМ), в 2 наблюдениях – синдром полиорганной недостаточности (СПОН). В 1 наблюдении отмечен тромбоз верхней брыжеечной артерии на 3 сутки после операции на фоне имеющегося атеросклероза. ОИМ хоть и не достоверно, но чаще встречался в 1 группе 6% (n = 4), по сравнению с 1,5% (n = 1) во 2 группе (p = 0,1). Основные причины летальности в госпитальном периоде отражены в таблице 3.

Продолжительность операции и кровопотеря в группах не отличались и составили в группе 1 – 224±58 мин. и 704±335 мл, в группе 2 – 210±49 мин. и 680±311 мл, соответственно (p = 0,7). Время пережатия аорты в 1 группе больных было достоверно выше (p = 0,03) и составило 70±23 мин., тогда как значение этого показателя во 2 группе было 63±15 мин. При реконструкции артерий нижних конечностей время ишемии правой нижней конечности было достоверно больше в 1 группе и составило 83±33 мин., тогда как во 2 группе – 69±16 мин. (p<0,001). Время ишемии левой нижней конечности также было достоверно больше для 1 группы пациентов и составило 83±33 мин., тогда как для 2 группы – 71±18 мин. (p = 0,01).

Развитие кардиоваскулярных осложнений в послеоперационном периоде достоверно чаще наблюдалась в 1 группе – 17 (29%), во 2 группе – 5 (7,5%) (p = 0,002). ОИМ возник в 1 группе в 6,7% случаев (n = 4), в 2 группе – 1,5% (n = 1) (p = 0,1). Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК): в 1 группе развилось в 3,3% (n = 2) случаев, во 2 группе этого осложнения не было (p = 0,1). Мезентериальный тромбоз произошел в 1 группе у 1,6% (n = 1) пациентов, во 2 группе у 1,5% (n = 1) (p = 0,9). Острая почечная недостаточность (ОПН): в 1 группе – 5% (n = 3), во 2 группе – 4% (n = 4) (p = 0,8). В послеоперационном периоде достоверные различия отмечались в обеих группах в развитии тромбоза бранши протеза и артерий нижних конечностей в 1 группе – 17% (n = 10), во 2 группе – 4,5% (n = 3) (p = 0,02).

В 1 группе чаще наблюдался тромбоз бранши протеза (n = 8) и дистального русла (n = 2), во 2 группе данное осложнение было в 3 случаях. В 1 группе были выполнены следующие вмешательства: тромбэктомии из бранши протеза с ФПП (n = 6), ПЭАЭ ПБА с тромбэктомией из бранши протеза (n = 2), тромбэктомия ПБА и тибиепелонеального ствола (ТПС) с ее аутовенозной пластикой (n = 2). В 2 группе были выполнены: тромбэктомии из ПБА и ТПС (n = 2), в 1 случае тромбэктомия из бранши протеза. Послеоперационные осложнения представлены в таблице 4.

Табл. 3. Сравнение причин летальности в обеих группах

Причина	1 группа n = 59 (%)	2 группа n = 66 (%)	Всего n = 125 (%)	p
ОИМ	4 (6,7)	1 (1,5)	5 (4)	0,1
СПОН	1 (1,6)	1 (1,5)	2 (1,6)	0,9
Мезентериальный тромбоз	1 (1,6)	0 (0)	1 (0,8)	0,2
Всего	6 (10,1)	2 (3)	8 (6,4)	0,1

Табл. 4. Послеоперационные осложнения в обеих группах

Послеоперационные осложнения	1 группа, n = 59 (%)	2 группа, n = 66 (%)	Всего, n = 125 (%)	p
ОИМ	4 (6,7)	1 (1,5)	5 (4)	0,1
ОНМК	2 (3,3)	0	2 (1,6)	0,1
Мезентериальный тромбоз	1 (1,6)	1 (1,5)	2 (1,6)	0,1
Тромбоз бранши протеза и артерий нижних конечностей	10 (17)	3 (4,5)	13 (10)	0,02
Кардиоваскулярные осложнения	17 (29)	5 (7,5)	22 (17,6)	0,002
ОПН	3 (5)	3 (4)	6 (4,8)	0,8
Ампутация н/к	2 (3,3)	0	2 (1,6)	0,1
Парез кишечника	4 (6,7)	2 (3)	6 (4,8)	0,3
Инфекция послеоперационной раны	6 (10)	5 (7,5)	11 (8,8)	0,6
Всего:	32 (54)	15 (22,7)	47 (37,6)	<0,001

Обсуждение

Значимое атеросклеротическое поражение ПБС является в большинстве случаев противопоказанием для эндоваскулярной коррекции АБА. Существует множество подходов для выполнения транскатетерных процедур, которые заключаются в создании доступа проведения с последующей реваскуляризацией конечности [9]. Однако отдаленные результаты таких подходов остаются малоизученными, а последующие повторные операции сопровождаются техническими сложностями. Таким образом, у данной категории пациентов методом выбора остается открытое хирургическое лечение.

Диаметр АБА в группе больных с сопутствующим ОААНК, был достоверно меньше (p<0,001), чем в группе с проходимыми артериями нижних конечностей. По всей вероятности, это связано с более ранним обращением пациентов в связи с симптомами хронической ишемии нижних конечностей (перемежающая хромота, боли в покое, трофические нарушения). Группа авторов J.D. Crawford et al. (2016), выявили, что наличие окклюзии подвздошных артерий увеличивает риск разрыва аневризмы брюшной аорты при небольших диаметрах (<60 мм) [10]. По нашим данным операция у больных с аневризмами сопровождающимися окклюзионно-стенотическим поражением ПБС, несмотря на их меньшие размеры протекают тяжелее, чем во второй группе. Мы связываем с дополнительной реконструкцией артерий нижних конечностей.

Вмешательства у пациентов с окклюзионно-стено- тическим поражением ПБС зачастую удлинляли время пережатия аорты за счет необходимости выполнять опе- рации «оттока» ($p < 0,001$), хотя общее время операций в целом не отличалось, это связано с тем, что во 2 группе достоверно чаще выполнялся доступ ТФЛТ, при котором требуется больше времени на доступ и закрытие ран, чем при доступе по Робу. Исследование авторов Ulti et al. (2016) выявили, что при одномоментном открытом хирургическом лечении АБА и реваскуляризации арте- рий нижних конечностей достоверно чаще встречались ранние послеоперационные осложнения в виде ОИМ, пневмоний и ишемии нижних конечностей [11].

Возникновение послеоперационного тромбоза бран- ши протеза или артерий нижних конечностей является одним из часто встречающихся осложнений в раннем периоде после операции. Группа авторов Ulti et al. (2016) отмечают, что при многоэтажных операциях с реваску- ляризацией артерий нижних конечностей тромбозы встречаются в 18% случаев по сравнению с 1,3% больных без сопутствующей операцией по оттоку артерий нижних конечностей, M.L. Schermerhorn и et al. (2015) отмечают возникновение тромбозов бранш и артерий нижних конечностей у 3% больных из 39966 пациентов [11; 12]. Наше исследование показывает 10% встречаемость тромбозов бранш и артерий нижних конечностей, при сравнении обеих групп имеются достоверные отличия в 1 группе 17% ($n = 10$) по сравнению 4,5% ($n = 3$) во 2 группе ($p = 0,02$). По нашему мнению, причинами ранних тромбозов бранш протеза и артерий нижних конечностей являлись: 1) недооценка и неправильно вы- бранный объем реконструкции путей «оттока» артерий нижних конечностей; 2) отсутствие гепаринизации перед пережатием аорты. В настоящее время распространение и применение современной МСКТ-ангиографии позволяет улучшить оценку путей «оттока» и планирование тактики хирургического лечения.

Выводы

1. Большой диаметр (>70 мм) АБА без гемодинамическо- го поражения ПБС связан с их поздней диагностикой и связан с бессимптомным характером течения забо- левания и чаще требует доступа посредством ТФЛТ.
2. Меньший диаметр (<50 мм) АБА у пациентов со сте- но-окклюзионным поражением ПБС связан с ранним обращением пациентов из-за клиники хронической артериальной недостаточности нижних конечностей.

3. Открытое хирургическое лечение пациентов с АБА и окклюзионно-стено- тическим поражением ПБС со- провождается большим риском кардиоваскулярных осложнений и послеоперационной летальности по сравнению с АБА без атеросклеротического пораже- ния ПБС.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта инте- ресов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gray C, Goodman P, Cullen P, Badger SA, et al. Screening for Periph- eral Arterial Disease and Carotid Artery Disease in Patients With Abd- ominal Aortic Aneurysm. *Angiology*. 2016; 67(4): 346-9. doi: 10.1177/ 0003319715590299.
2. Barba A, Estallo L, Rodríguez L, Baquer M, Vega de Céniga M. Detection of abdominal aortic aneurysm in patients with peripheral artery disease. *Eur J VascEndovasc Surg*. 2005; 30(5): 504-8. doi: 10.1016/j.ejvs.2005.05.011.
3. Galland RB, Simmons MJ, Torrie EP. Prevalence of abdominal aortic an- eurysm in patients with occlusive peripheral vascular disease. *Br J Surg*. 1991; 78(10): 1259-60. doi: 10.1002/bjs.1800781036.
4. Powell JT, Sweeting MJ, Ulug P, Blankensteijn JD, et al. Meta-analysis of individual-patient data from EVAR-1, DREAM, OVER and ACE trials comparing outcomes of endovascular or open repair for abdominal aortic aneurysm over 5 years. *Br J Surg*. 2017; 104(3): 166-178. doi: 10.1002/ bjs.10430. Erratum in: *Br J Surg*. 2018; 105(9): 1222.
5. Boitano LT, Fan EY, Crawford AS, Tanious A, et al. Symptomatic periphe- ral artery disease increases risk of perioperative mortality following open abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2023; 78(2): 370-377. doi: 10.1016/j.jvs.2023.04.024.
6. Rouwet EV, Torsello G, de Vries JPPM, et al. Final Results of the Prospect- ive European Trial of the Endurant Stent Graft for Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011; 42(4): 489-497. doi: 10.1016/j.ejvs.2011.06.008.
7. Nelson PR, Kracjer Z, Kansal N, et al. A multicenter, randomized, contro- lled trial of totally percutaneous access versus open femoral exposure for endovascular aortic aneurysm repair (the PEVAR trial). *J Vasc Surg*. 2014; 59(5): 1181-93. doi: 10.1016/j.jvs.2013.10.101.
8. Chan Y, Cheng S. Does difficult iliac access still exist? *Endovascular Today*, Mar 2012; 83-86. Available at: https://evtoday.com/pdfs/et0312_F5_Cheng.pdf.
9. Vatakencherry G, Molloy C, Sheth N, Liao M, Lam CK. Percutaneous access planning, techniques and considerations for endovascular aortic repair (EVAR). *Cardiovasc Diagn Ther*. 2018; 8(S1): S184-S190. doi: 10.21037/ cdt.2018.03.06.
10. Crawford JD, Chivukula VK, Haller S, et al. Aortic outflow occlusion pr- edicts rupture of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2016; 64(6): 1623-1628. doi: 10.1016/j.jvs.2016.03.454.
11. Ultee KH, Soden PA, Zettervall SL, et al. Vascular Study Group of New England. The perioperative effect of concomitant procedures during open infrarenal abdominal aortic aneurysm repair. *J Vasc Surg*. 2016; 64(4): 934-940.e1. doi: 10.1016/j.jvs.2016.01.048.
12. Schermerhorn ML, Buck DB, O'Malley AJ, et al. Long-Term Outcomes of Abdominal Aortic Aneurysm in the Medicare Population. *N Engl J Med*. 2015; 373(4): 328-38. doi: 10.1056/NEJMoa1405778.