DOI: 10.33667/2078-5631-2022-8-71-74

Выбор терапии псориаза: ингибирование ИЛ-23 р19 – данные клинических исследований и реальной практики

А. А. Хотко¹, М. Ю. Помазанова¹, М. И. Глузмин¹, М. В. Дурлештер²

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар ²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

PE3KOME

В статье представлены результаты клинических исследований и реальной практики эффективности и безопасности применения нового генно-инженерного биологического препарата Рисанкизумаб. Скайризи (рисанкизумаб) – инновационный препарат, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело – иммуноглобулин класса G1(IgG1), которое специфически ингибирует цитокин ИЛ-23 путем связывания с его субъединицей р19. Считается, что цитокин ИЛ-23, участвующий в воспалительных процессах, связан с рядом хронических иммунно-опосредованных заболеваний, включая псориаз. По данным прямых сравнительных рандомизированных клинических исследований, рисанкизумаб превосходит по эффективности в краткосрочной и, что особенно важно, долгосрочной перспективе большинство ГИБП, в том числе ингибиторы ФНО-а, секукинумаб, устекинумаб. В исследованиях ultIMMa-1 и ultIMMa-2 через 16 недель лечения препаратом Скайризи были достигнуты показатели sPGA 0/1 и PASI 90 (p < 0,001). После 16 недель лечения в обоих исследованиях большинство больных достигли sPGA 0/1 (88 и 84% соответственно), а PASI 90 в обоих исследованиях достигли 75% больных, получавших Скайризи. По данным открытого расширенного исследования LIMMitless после завершения UltIMMa-1 и -2 (на основе анализа LOCF) доля пациентов, получавших Скайризи до 2,5 года (136 недель), удерживающих PASI 90 и PASI 100, составила 87 и 63% соответственно. Одним из потенциальных преимуществ ингибиторов ИЛ-23 также является длительное поддержание достигнутого эффекта после прекращения лечения. В период наблюдения пациентов в ходе рандомизированных контролируемых исследований III фазы были получены данные о высокой безопасности препарата и отсутствие существенных рисков в отношении серьезных инфекций, сердечно-сосудистых событий, злокачественных новообразований. Препарат эффективен при недостаточном ответе на адалимумаб, устекинумаб, секукинумаб. В статье представлены два клинических случая применения рисанкизумаба у пациентов разного возраста с тяжелым псориазом, с неэффективностью либо непереносимостью системной терапии, а также в связи с ускользанием эффекта от ранее проводимых методов лечения. У всех пациентов удалось достигнуть PASI 90/100. Нежелательные явления не отмечались.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вульгарный псориаз, интерлейкин-23, рисанкизумаб, эффективность, безопасность, PASI 90, PASI 100.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Choice of therapy for psoriasis: inhibition of IL-23 p19 – data from clinical studies and real practice

A. A. Hotko¹, M. Yu. Pomazanova¹, M. I. Gluzmin¹, M. V. Durleshter²

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia ²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

SUMMARY

The article presents the results of clinical studies and real practice of the effectiveness and safety of the use of a new genetically engineered biological drug Risankizumab. Skyrizi (risankizumab) is an innovative drug, it is a humanized monoclonal antibody – immunoglobulin class G1 (IgG1) – which specifically inhibits the cytokine IL-23 by binding to its subunit p19. It is believed that cytokine IL-23, involved in inflammatory processes, is associated with a number of chronic immune-mediated diseases, including psoriasis. According to direct comparative randomized clinical trials, risankizumab is superior in effectiveness in the short term and, most importantly, in the long term most genetically engineered biologic drugs, including TNF-a inhibitors, secukinumab, ustekinumab. In the ulfIMMa-1 and ulfIMMa-2 studies, sPGA 0/1 and PAS1 90 (p < 0.001) were achieved after 16 weeks of treatment with Skyrizi. After 16 weeks of treatment in both studies, the majority of patients achieved sPGA 0/1 (88% and 84%, respectively), and PAS1 90 in both studies reached 75% of patients receiving Skyrizi. According to the LIMMitless open extended study, after completion of ultIMMa-1 and -2 (based on LOCF analysis), the proportion of patients receiving Skyrizi up to 2.5 years (136 weeks) withholding PAS1 90 and PAS1 100 was 87% and 63%, respectively. One of the potential advantages of IL-23 inhibitors is also the long-term maintenance of the achieved effect after treatment cessation. During patient management in the course of randomized controlled rivals of phase 3, data were obtained on the high safety of the drug and the absence of significant risks in relation to serious infections, cardiovascular events, malignant neoplasms. The drug is effective in case of insufficient response to adalimumab, ustekinumab, secukinumab. The article presents two clinical cases of the use of risankizumab in patients of different ages with severe psoriasis, with inefficiency or intolerance to systemic therapy, as well as in connection with the e

KEY WORDS: vulgar psoriasis, interleukin-23, risankizumab, efficacy, safety, PASI 90, PASI 100.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

В последние годы произошла эволюция в представлениях о сути псориатического процесса. Вместо исключительно заболевания кожи данный дерматоз стали ассоциировать с системным патологическим процессом в организме больных, взаимосвязанным с Т-лимфоцитами [1]. Причины развития псориаза сложны и определяются в первую очередь

аберрантным иммунным ответом в коже, модифицируемым генетической восприимчивостью и различными стимулами (стресс, травма кожи, инфекция и прием препаратов) [2].

В пользу системного характера псориаза свидетельствуют ряд фактов. Прежде всего, это иммунопатогенез заболевания, многие аспекты которого были существенным образом уточнены в связи с разработкой новых классов те-

рапевтических средств - селективных ингибиторов сигнальных путей и генно-инженерных биологических препаратов. В настоящее время показано, что иммунопатофизиологический процесс запускается в организме путем презентации различных антигенов дендритными антиген-презентирующими клетками, что стимулирует образование и выброс Т-клетками IL-12 и IL-23, в результате чего происходит пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов на две субпопуляции - Th-1 и Th-17. Последние начинают экспрессировать гены, ответственные за синтез и последующий выброс в ткани большого числа провоспалительных цитокинов, хемокинов и иных медиаторов воспалительного процесса. Так, Th-1 преимущественно стимулирует выработку IL-2, IFN-γ, TNF-α, играющих важную роль в генерации и поддержании воспалительного процесса. Th-17 вырабатывают IL-21 и IL-22 (обеспечивают защиту организма от разнообразных патогенов), а также IL-17. Последний мощно стимулирует и способен оркестрировать процессы тканевого воспаления и индуцировать активацию и гиперпролиферацию кератиноцитов кожи. В свою очередь, сами кератиноциты в условиях тканевого воспаления обладают способностью усиливать экспрессию генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов и хемокинов, что в коже приводит к акантозу и нарушениям дифференцировки кератиноцитов эпидермиса [3-5].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП) в последние годы стали использоваться в лечении больных псориазом значительно чаще, что связано с их таргетным действием на ключевые звенья патогенеза данного дерматоза, высокой терапевтической эффективностью, приемлемой безопасностью, возможностью применения в долгосрочной перспективе, в том числе у лиц с резистентностью к другим методам и средствам лечения, способностью оказывать терапевтическое действие не только в отношении кожных проявлений заболевания, но также при ониходистрофиях и псориатическом артрите [6].

Существенно расширился перечень ГИБП для лечения псориаза у пациентов. В настоящее время применяются ингибиторы следующих интерлейкинов: TNF-α (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, цертолизумаб пэгол), IL-12,—23 (устекинумаб), IL-23 (гуселькумаб) [6].

Скайризи (рисанкизумаб) — инновационный препарат, представляет собой гуманизированное моноклональное антитело — иммуноглобулин класса G1(IgG1), которое специфически ингибирует цитокин ИЛ-23 путем связывания с его субъединицей р19. Считается, что цитокин ИЛ-23, участвующий в воспалительных процессах, связан с рядом хронических иммунно-опосредованных заболеваний, включая псориаз.

В апреле 2019 года Скайризи получил одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США для лечения бляшечного псориаза средней и тяжелой степени у взрослых пациентов, являющихся кандидатами на проведение системной терапии или фототерапии. Утвержденная доза Скайризи составляет 150 мг (две инъекции по 75 мг), которая вводится подкожно на 0-й и 4-й неделях, а затем каждые 12 недель. В апреле 2019 года Скайризи также был одобрен Европейским медицинским агентством. В сентябре 2020 года препарат был одобрен Минздравом России для лечения бляшечного псориаза

и активного псориатического артрита у взрослых пациентов. Исследования рисанкизумаба III фазы при псориазе, болезни Крона и псориатическом артрите продолжаются [7].

В исследованиях ultIMMa-1 и ultIMMa-2 через 16 недель лечения препаратом Скайризи были достигнуты сопервичные конечные точки: показатели sPGA 0/1 и PASI 90 (p < 0.001) [8, 11]. После 16 недель лечения в обоих исследованиях большинство больных достигли sPGA 0/1 (88 и 84% соответственно), а PASI 90 в обоих исследованиях достигли 75% больных, получавших Скайризи [8, 11] По данным открытого расширенного исследования LIMMitless после завершения UltIMMa-1 и -2 (на основе анализа LOCF) доля пациентов, получавших Скайризи до 2,5 года (136 недель), удерживающих PASI 90 и PASI 100, составила 87 и 63% соответственно [11].

Скайризи продемонстрировал преимущество по сравнению с адалимумабом в исследовании IMMvent, когда на 16-й неделе показателя PASI 90 достигли $72\,\%$ пациентов по сравнению с $47\,\%$ пациентов, принимавших адалимумаб (p < 0.001) [9, 11]. После повторной рандомизации на 16-й неделе $66\,\%$ пациентов, которые сначала получали адалимумаб и перешли на Скайризи, на 44-й неделе достигли PASI 90 по сравнению с $21\,\%$ пациентов, которые продолжали принимать адалимумаб (p < 0.001) [9, 11]. Комбинированные первичные конечные точки sPGA 0/1 и PASI 90 были достигнуты на 16-й неделе (p < 0.001) [9, 11].

Результаты IMMhance показали, что среди пациентов, получавших Скайризи, достигших полного или почти полного очищения кожи (sPGA 0/1) на 28-й неделе и повторно рандомизированных для продолжения терапии SKYRIZI (n=111), такой ответ на терапию на 52-й неделе сохранился у 87% участников по сравнению с 61% из тех, кто оказался в группе отмены (n=225) [8]. Были достигнуты комбинированные первичные конечные точки — sPGA 0/1 на 16-й и 52-й неделях (p<0.001) [10, 11].

Согласно полученным в ходе исследований фазы III данным, Скайризи также повысил качество жизни, связанное со здоровьем. В исследованиях ultIMMa-1 и ultIMMa-2 количество пациентов, получавших Скайризи и в течение года достигших показателя DLQI 0 или 1 (оцениваемый пациентом индекс качества жизни при заболеваниях кожи), было статистически значимо больше (75 и 71 % соответственно) по сравнению с группой, получавшей устекинумаб (47 и 44% соответственно) (p < 0.001)[8, 11]. DLQI — это шкала определения качества жизни пациента, связанного со здоровьем, в диапазоне от 0 до 30 баллов, где более низкие результаты указывают на меньшее влияние заболевания на уровень жизни [12].

Наиболее частыми нежелательными реакциями были инфекции верхних дыхательных путей (13 % пациентов) [11]. Распространенными нежелательными реакциями (с частотой от $\geq 1/100$ до < 1/10 случаев) оказались инфекции дыхательных путей, головная боль, зуд, патологическая слабость и реакции в месте введения [11].

Клинический случай 1

Пациентка *А.*, 1966 года рождения, болеет псориазом в течение 22 лет. Лечилась амбулаторно топическими ГК средствами с хорошим эффектом. В ноябре 2020 года отметила распространение высыпаний на кожу верхних и нижних конечностей, туловища.

В феврале 2021 года отмечалось ухудшение процесса, госпитализация в ГБУЗ ККВД с диагнозом «вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, индекс PASI – 22 балла». Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь, жировой гепатоз печени, ожирение II степени. В анализе крови – повышение СОЭ до 20 мм в час. Назначено лечение метотрексатом в дозировке 20 мг раз в неделю. После 3 месяцев приема метотрексата отмечалось улучшение кожного процесса (PASI 60). Однако после 6 месяцев приема метотрексата было отмечено повышение трансаминаз крови в три и более раза (АЛТ-112 Е/л, АСТ 185 Е/л, ГГТ 211 Е/л), в связи с чем метотрексат был отменен. Учитывая давность, тяжесть, торпидность, распространенность кожного патологического процесса, пациентке был назначен препарат рисанкизумаб в дозировке 150 мг (две инъекции по 75 мг), который вводился подкожно на 0-й и 4-й неделях, а затем рекомендовано введение каждые 12 недель.

К 12-й неделе терапии была отмечена выраженная положительная динамика — достижение PASI 90. После четырех инъекций отмечен полный регресс высыпаний — достижение PASI 100. В клиническом и биохимическом анализах крови отклонений не выявлено — CO3-10 мм/ч, AЛT-17 E/π , ACT-24 E/π , $\Gamma\Gamma T-40$ E/π .

После 5 месяцев терапии ремиссия сохранялась.

Клинический случай 2

Пациент O., 1980 года рождения, болен в течение 5 лет, когда после перенесенного стресса появились высыпания на коже волосистой части головы, верхних конечностей и туловища. Выставлен диагноз «вульгарный псориаз, прогрессирующая стадия, индекс PASI — 26 баллов». Лечился амбулаторно, периодически использовал ГКС-мази. Во время очередного обострения в связи с тяжестью кожного процесса (PASI — 28 баллов) был назначен метотрексат 15 мг подкожно раз в неделю в течение полугода. После 10 инъекций отмечалось незначительное улучшение. Далее кожный патологический процесс протекал без улучшений, в связи с чем метотрексат был отменен.

Обострение через 3 месяца после отмены, индекс PASI – 32 балла. Пациент был госпитализирован в стационарное отделение ГБУЗ «ККВД». При осмотре на коже волосистой части головы, туловища (грудь, спина, живот), верхних конечностей (разгибательные поверхности плеч), нижних конечностей (передние и задние поверхности бедер) – множественные инфильтрированные по периферии папулы и бляшки ярко-красного цвета, покрытые частично прилегающими серебристыми чешуйками. В связи с неэффективностью применения метотрексата назначен препарат секукинумаб, через 12 недель отмечено достижение PASI 90. Однако через полтора года применения секукинумаба – появление новых высыпаний. В ноябре 2019 года – обострение кожного процесса, индекс PASI – 33 балла.

Учитывая прогрессирование кожного процесса, на фоне приема препарата секукинумаб (эффект ускользания) был назначен препарат рисанкизумаб в дозировке 150 мг (две инъекции по 75 мг), который вводился подкожно на 0-й и 4-й неделях, а затем рекомендовано введение каждые 12 недель.

После второй инъекции рисанкизумаба отмечена положительная динамика — уменьшение папул, шелушения, инфильтрации, достижение PASI 75. После 6 месяцев ле-



Рисунок 1. Пациентка А. до терапии.



Рисунок 2. Пациент А. после терапии рисанкизумабом (20 недель), PASI 100.



Рисунок 3. Пациент О. до терапии рисанкизумабом.



Рисунок 4. Пациент О. после терапии гуселькумабом (6 месяцев), PASI 90.

чения был отмечен регресс высыпаний, новых высыпаний нет, на месте разрешившихся элементов – пятна вторичной гиперпигментации, отсутствие шелушения, достижение PASI 90. В клиническом и биохимическом анализах крови отклонений не выявлено.

Обсуждение результатов

Препарат рисанкизумаб активно внедряется в практику дерматовенерологов для лечения псориаза среднетяжелого и тяжелого течения. Особенно актуально использование данного препарата после ускользания эффекта от ранее проведенной генно-инженерной биологической терапии. Представленные клинические случаи демонстрирует высокую эффективность препарата как у бионаивных пациентов, так и у пациентов с ускользанием эффекта. Также клинические случаи демонстрируют высокую эффективность рисанкизумаба в отношении достижения PASI 90 и 100. Лечение переносилось хорошо, нежелательных явлений в течение терапии не выявлено. Данные клинических исследований и практический опыт применения препарата определяют выбор рисанкизумаба как препарата с лучшим на текущий период профилем эффективности, устойчивым профилем безопасности.

Выводы

Рисанкизумаб является инновационным представителем класса ингибиторов ИЛ-23 и имеет ряд преимуществ перед существующей терапией за счет пути связывания с его субьединицей р19. По данным метаанализа, рисанкизумаб превосходит по эффективности в краткосрочной и, что особенно важно, в долгосрочной перспективе большинство ГИБП, в том числе ингибиторы ΦНО-α, секукинумаб, устекинумаб.

Учитывая механизм действия рисанкизумаб практически лишен противопоказаний и особых указаний, связанных с использованием ингибиторов ФНО-а (сердечная недостаточность, аутоиммунное или демиелинизирующее заболевание) и ингибиторов ИЛ-17 (воспалительное заболевание кишечника, кандидоз слизистых оболочек и кожи) [12].

Терапия рисанкизумабом характеризуется удобным режимом дозирования, а также низкими показателями иммуногенности и позволяет существенно повысить эффективность и переносимость проводимой терапии, в том числе у пациентов с недостаточным ответом на терапию адалимумабом, секукинумабом и устекинумабом.

В сентябре 2020 года препарат был одобрен Минздравом России для лечения бляшечного псориаза и активного псориатического артрита у взрослых пациентов. Исследования рисанкизумаба III фазы при псориазе, болезни Крона и псориатическом артрите продолжаются [7]. Препарат Скайризи показан для лечения бляшечного псориаза среднетяжелой и тяжелой степени у взрослых пациентов. Препарат Скайризи показан в качестве монотерапии или в комбинации с базисными противовоспалительными препаратами (БПВП) для лечения активного псориатического артрита у взрослых пациентов [13].

Опыт применения рисанкизумаба в реальной клинической практике показал его высокую эффективность у пациентов с тяжелым и среднетяжелым бляшечным псориазом. Согласно полученным в ходе исследований фазы III данным, Скайризи также повысил качество жизни, связанное со здоровьем. В исследованиях ultIMMa-1 и ultIMMa-2 количество пациентов, получавших Скайризи и в течение года достигших показателя DLQI 0 или 1, было статистически значимо больше по сравнению с группами других генно-инженерных биологических препаратов [8, 11].

Список литературы / References

- Langley R. G. Exploring new concepts in the successful management of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2012 Mar; 26 Suppl 2: 1–2.
- Потекаев Н. Н., Круглова Л. С. Псориатическая болезнь. Москва. 2014. 264 с. Potekaev N.N., Kruglova L.S. Psoriatic disease. Moscow. 2014. 264 р.
- Bovenschen H. J., Vande Kerkhof P. C., van Erp P. E. et al. Foxp3+ Regulatory T Cells of Psoriasis Patients Easily Differentiate into IL-17A Producing Cells and Are Found in Lesional Skin. Journal of Investigative Dermatology, 2011; 131: 1853–1860.

 Nestle F., Kaplan D.H., Barcer J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009; 361: 496–509
- Korn T., Bettelli E., Oukka M., Kuchroo V.K. IL-17 and Th17 Cells. Annu Rev Immunol. 2009; 27: 485–517.
- Псориаз, Федеральные клинические рекомендации, Дерматовенерология 2015, Болезни
 - Psoriasis. National Clinical Guidelines. Dermatovenerology 2015: Skin disease. Sexually transmitted infections. 5th edition. Delovoy Express, 2016; 415–470 (in Russian).
- SKYRIZI [Summary of Product Characteristics]. AbbVie Ltd. Available at: www.ema.europa.eu. Gordon K., et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMa-1 and UltiMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. The Lancet. 2018 Aug 25; 392 (10148): 650–661.
- Reich K., et al. Efficacy and Safety of Risankizumab Compared with Adalimumab in Patients with Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Results from the Phase 3 IMMvent Trial, ePoster #P1813 European Academy of Dermatology and Venereology Congress. 2018.
- Blauvelt A., et al. Risankizumab Efficacy / Safety in Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: 16-Week Results from IMMhance [abstract P066]. Acta Derm Venereol. 2018; 98 (suppl 219): 30.
- Leonardi C., Lebwohl M., Bachelez H., et al. Maintenance of response through 136 weeks of long-term continuous risankizumab treatment: an analysis of patients from UltIMMa-1 and UltIMMa-2. Pre-sented at the Virtual Annual Meeting of the American Academy of Dermatology; June 12–14, 2020.
- Langley, et al. Efficacy and Safety of Continuous Q12W Risankizumab versus Treatment With drawal: Results from the Phase 3 IMMhance Trial. Poster #10093. 2019 American Academy of Dermatology Annual Meeting. 2019.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Скайризи. https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (дата обращения 28.10.2020) Instructions for the medical use of the drug Skyrizi https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx (accessed 28.10.2020).

Статья поступила / Received 24.03.22 Получена после рецензирования / Revised 31.03.22 Принята в печать / Accepted 04.04.22

Сведения об авторах

Хотко Алкес Асланчериевич, к.м.н., зам. гл. врача по медицинской части ¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9262-7198

Помазанова Марина Юрьевна. зав. женским стационарным отделением¹. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-0980 Глузмин Михаил Иванович, к.м.н., гл. врач¹. E-mail: glooz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3049-8984

Дурлештер Марина Владимировна, врач ультразвуковой диагностики². E-mail: durleshter88@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4543-9186

¹ГБУЗ «Клинический кожно-венерологический диспансер» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

²ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» Минздрава Краснодарского края, г. Краснодар

Автор для переписки: Помазанова Марина Юрьевна. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru

Для цитирования: Хотко А. А., Помазанова М. Ю., Глузмин М. И., Дурлештер М.В. Выбор терапии псориаза: ингибирование ИЛ-23 р19 – данные клинических исследований и реальной практики. Медицинский алфавит. 2022; [8]: 71-74. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-71-74.

About authors

Hotko Alkes A., PhD Med, deputy chief physician for the Medical Part¹. E-mail: alkes@inbox.ru. ORCID: 0000-0002-9262-7198

Pomazanova Marina Yu., head of Women's Inpatient Dept. 1 E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0122-0980 Gluzmin Michael I., PhD Med, chief physician¹. E-mail: glooz@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3049-8984

Durleshter Marina V., ultrasound diagnostics doctor². E-mail: durleshter88@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4543-9186

¹Clinical Dermatovenerologic Dispensary, Krasnodar, Russia

²Regional Clinical Hospital No. 2, Krasnodar, Russia

Corresponding author: Pomazanova Marina Yuryevna. E-mail: mmm-marusya-mmm@mail.ru

For citation: Hotko A.A., Pomazanova M. Yu., Gluzmin M.I., Durleshter M.V. Choice of therapy for psoriasis; inhibition of IL-23 p19 – data from clinical studies and real practice. Medical alphabet. 2022; (8): 71-74. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-8-71-74

