

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv114932>

Оригинальное исследование



Эффективность и безопасность раннего назначения ингибиторов ИЛ-17А при терапии аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи

Н.О. Переверзина¹, Л.С. Круглова¹, Т.В. Коротаева²¹ Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация;² Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Обоснование. В среднем в течение 7 лет с момента дебюта псориаза кожи у пациентов может развиваться псориатический артрит, характеризующийся хроническим рецидивирующим прогрессирующим течением. Ранними проявлениями псориатического артрита могут быть аксиальные поражения в виде воспалительной боли в спине. В настоящее время многие специалисты поднимают тему раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов при аксиальных поражениях с целью предупреждения инвалидизации. Члены международной экспертной группы GRAPPA в настоящее время предлагают использовать схемы терапии как при аксиальном спондилоартрите и анкилозирующем спондилите, не выделяя при этом определённых рекомендаций по лечению аксиального поражения при псориатическом артрите. Нет схем терапии и в случаях ранних проявлений аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи без установленного диагноза псориатического артрита. Все схемы терапии учитывают аксиальные поражения у пациентов, которым уже был диагностирован псориатический артрит. Таким образом, необходимо формирование междисциплинарных стандартизированных протоколов ведения таких пациентов.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности применения ингибиторов интерлейкина-17А (ИЛ-17А) при аксиальных поражениях у пациентов с псориазом кожи.

Материал и методы. Проведено проспективное неинтервенционное сравнительное многоцентровое исследование в параллельных группах пациентов с псориазом гладкой кожи ($n=87$). Для изучения эффективности разработанного метода терапии предусмотрено формирование групп сравнения. Анализу были подвергнуты 3 варианта терапии: ингибиторами ИЛ-17А ($n=21$; группа 1, основная); метотрексатом ($n=35$; группа 2, сравнения); в группе 3 ($n=31$; контрольная) применяли стандартную десенсибилизирующую терапию. Распределение по группам проводилось с учётом степени тяжести, распространённости кожного процесса (согласно PASI, BSA), качества жизни пациента (по DLQI), пожеланий пациента и возможности пациента приобрести генно-инженерные биологические препараты.

Результаты. Согласно полученным результатам, ингибиторы ИЛ-17А показали высокую эффективность: к 52-й неделе 100% пациентов достигли уровня PASI 75, 90,5% — PASI 90, 85,7% — PASI 100; NAPS1 100 (степень поражения ногтей) зафиксировано у 71,4% пациентов. Все пациенты отмечали уменьшение воспалительной боли на 12, 24 и 52-й неделях со средним значением индекса BASDAI 5,9 (SD=2,3), 4,1 (SD=1,3) и 2,7 (SD=0,9) соответственно. Установлено, что 90,5% пациентов к концу исследования (на 52-й неделе) соответствовали критериям ответа Американского колледжа ревматологии ACR 20, при этом большинство пациентов (85,7%) достигли ремиссии или низкой активности заболевания по шкале DAPSA через 24 недели терапии. Среднее значение по шкале активности заболевания ASDAS на 12, 24 и 52-й неделях составило 3,07 (0,9), 2,2 (1,0) и 2,3 (0,9) соответственно.

Заключение. Пациентам с псориазом гладкой кожи и аксиальными поражениями рекомендовано ускоренное раннее назначение генно-инженерных биологических препаратов из группы ингибиторов ИЛ-17А с целью предотвращения развития тяжёлых форм псориатического артрита и инвалидизации.

Ключевые слова: псориаз кожи; псориатический артрит; аксиальные поражения; воспалительная боль в спине.

Для цитирования:

Переверзина Н.О., Круглова Л.С., Коротаева Т.В. Эффективность и безопасность раннего назначения ингибиторов ИЛ-17А при терапии аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2023. Т. 26, № 1. С. 13–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv114932>

Рукопись получена: 27.11.2022

Рукопись одобрена: 20.12.2022

Опубликована: 11.01.2023

DOI: <https://doi.org/10.17816/dv114932>

Original Study Article

Efficacy and safety of early treatment of patients with skin psoriasis and axial arthritis with IL-17 inhibitors

Natalia O. Pereverzina¹, Larisa S. Kruglova¹, Tatiana V. Korotaeva²¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation;² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: On average, within 7 years from the debut of skin psoriasis, patients may develop psoriatic arthritis, characterized by a chronic, relapsing progressive course. Early manifestations of psoriatic arthritis may be axial lesions presenting with inflammatory back pain. Currently, many experts are raising the topic of early prescription of genetically engineered biological drugs for axial lesions in order to prevent disability. Members of the GRAPPA expert group (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) currently do not provide specific recommendations for the treatment of axial lesions in psoriatic arthritis. The most commonly used regimens are those for axial spondyloarthritis and ankylosing spondylitis. There are also no treatment regimens for early manifestations of axial lesions in patients with smooth skin psoriasis without an established diagnosis of psoriatic arthritis. All regimens consider axial lesions in patients who have already been diagnosed with psoriatic arthritis. Thus, it is necessary to form interdisciplinary standardized protocols for the management of such patients.

AIM: to investigate the efficacy and safety of IL-17 inhibitors in axial lesions in patients with skin psoriasis.

MATERIALS AND METHODS: A prospective non-interventional comparative multicenter study was conducted in parallel groups of patients with smooth skin psoriasis ($n=87$). To study the effectiveness of the developed method of therapy, the formation of comparison groups is provided. 3 variants of therapy were analyzed: IL-17A inhibitors ($n=21$; group 1, main); methotrexate ($n=35$; group 2, comparison); standard desensitizing therapy was used in group 3 ($n=31$; control). The distribution into groups was carried out taking into account the severity, prevalence of the skin process (according to PASI, BSA), the quality of life of the patient (according to DLQI), the patient's wishes and the patient's ability to purchase genetically engineered biological drugs.

RESULTS: According to our results, the use of IL-17A inhibitors shows high efficiency: by week 52, 100% of patients reached the level of PASI 75, 90.5% — PASI 90 and 85.7% — PASI 100, NAPS I 100 (Nail Psoriasis Severity Index) was observed in 71.4% patients. All patients reported a reduction of pain at 12, 24 and 52 weeks with a mean BASDAI of 5.9 (SD=2.3), 4.1 (SD=1.3), and 2.7 (SD=0.9), respectively. It was found that 90.5% of patients achieved ACR 20 by the end of the study at week 52. The majority of patients (85.7%) achieved remission or low DAPSA disease activity after 24 weeks of therapy. The mean ASDAS at 12, 24, 52 weeks was 3.07 (0.9), 2.2 (1.0), and 2.3 (0.9), respectively.

CONCLUSIONS: Thus, in patients with skin psoriasis and axial lesions, it is recommended to make the earlier prescription of biologic treatment from the group of IL-17 inhibitors in order to prevent the development of severe forms of psoriatic arthritis and human disability.

Keywords: psoriasis; arthritis psoriatic; back pain.

For citation:

Pereverzina NO, Kruglova LS, Korotaeva TV. Efficacy and safety of early treatment of patients with skin psoriasis and axial arthritis with IL-17 inhibitors. *Russian journal of skin and venereal diseases*. 2023;26(1):13–24. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv114932>

Received: 27.11.2022

Accepted: 20.12.2022

Published: 11.01.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Псориаз — генетически детерминированный аутоиммунный дерматоз, который относится к числу наиболее распространённых заболеваний кожи и, по литературным данным, поражает около 125 млн человек во всём мире, т.е. примерно 1–2% населения мира [1].

В среднем в течение 7 лет с момента дебюта псориаза кожи у пациентов может развиваться псориатический артрит (ПсА), характеризующийся хроническим рецидивирующим прогрессирующим течением. При ПсА поражаются аксиальные, соединительные и периферические структуры. Согласно эпидемиологическим данным, в последние несколько лет наблюдается повышение заболеваемости ПсА: всё чаще сообщается о случаях тяжёлого течения болезни с функциональными нарушениями, потерей трудоспособности, инвалидизацией и выраженным снижением качества жизни у таких пациентов. Отмечается также увеличение смертности больных ПсА в сравнении с общей популяцией [2, 3].

К одним из проявлений ПсА относят аксиальные поражения, при этом данных о распространённости и схемах терапии у больных псориазом кожи практически нет [4, 5]. Основным признаком аксиальных поражений является воспалительная боль в спине. Как и боль в спине у населения в целом, воспалительная боль в спине при ПсА может сильнее влиять на производительность труда, социальные и психические аспекты, качество жизни, чем у пациентов без аксиальных поражений [6]. Изменения позвоночника при ранних формах ПсА клинически протекают малосимптомно [7]. Позднее распознавание поражений аксиальных структур приводит к задержке начала терапии и развитию тяжёлых необратимых повреждений суставов, инвалидизации, выраженному снижению качества жизни больных [4, 5]. Низкая диагностируемость аксиального ПсА (средняя задержка составляет 6 месяцев) является фактором неблагоприятного прогноза и ассоциируется с существенным ухудшением эффективности проводимой терапии [8]. Данный факт соответствует общепринятой в ревматологии концепции «окна возможностей» (window of opportunity) [9, 10].

В настоящее время многие специалисты поднимают тему раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) при аксиальных поражениях, энтезитах и дактилитах с целью предупреждения инвалидизации. Обычно дерматовенерологи наблюдают пациентов с псориазом кожи до того, как у них разовьётся артрит, что предоставляет уникальную возможность как для выявления ПсА на самой ранней, доклинической, стадии, так и раннего начала терапии [11].

Члены международной экспертной группы по исследованию и оценке псориаза и псориатического артрита GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) в настоящее время не выделяют

определённых рекомендаций по лечению аксиального поражения при ПсА. Чаще всего используются схемы терапии как при аксиальном спондилоартрите и анкилозирующем спондилите [9, 10, 12, 13]. Не существует и схем терапии в случае ранних проявлений аксиальных поражений у пациентов с псориазом гладкой кожи без установленного диагноза ПсА. Все схемы терапии учитывают аксиальные поражения у пациентов, которым уже был диагностирован ПсА [14]. Таким образом, необходимо формирование междисциплинарных стандартизированных протоколов ведения таких пациентов.

Цель исследования — определение эффективности и безопасности лечения ингибиторами интерлейкина-17А (ИЛ-17А) пациентов с псориазом гладкой кожи и аксиальными поражениями как ранними проявлениями ПсА.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено открытое проспективное неинтервенционное сравнительное многоцентровое исследование в параллельных группах. В исследование были включены 87 пациентов с псориазом гладкой кожи.

Для изучения эффективности разработанного метода терапии дизайном данного исследования предусмотрено формирование групп сравнения. Анализ были подвергнуты три варианта терапии: назначение ингибиторов ИЛ-17А в группе 1 ($n=21$; основная), метотрексата — в группе 2 ($n=35$; сравнения); пациентам группы 3 ($n=31$; контрольная) назначалась стандартная десенсибилизирующая терапия.

Распределение по группам проводилось с учётом степени тяжести, распространённости кожного процесса (индексы PASI, BSA), качества жизни пациента (DLQI), пожеланий пациента и возможности пациента приобрести ГИБП.

Критерии соответствия

Критерии включения: возраст 18 лет и старше; подтверждённый диагноз псориаза кожи (среднетяжёлое/тяжёлое течение) с хронической болью в спине (3 и более месяцев); отсутствие в анамнезе лечения ГИБП, метотрексатом, синтетическими и таргетными синтетическими базисными противовоспалительными препаратами; без установленного ранее ПсА; удовлетворяющие критериям воспалительной боли в спине (ASAS, 2009); с признаками активного сакроилеита по результатам магнитно-резонансной томографии; отрицательный ревматоидный фактор; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: диагностированный ПсА; указание в анамнезе на раннее лечение метотрексатом/ГИБП/синтетическими и таргетными синтетическими

базисными противовоспалительными препаратами; воспалительные заболевания кишечника; механическая или смешанная боль в спине.

Критерии исключения: непереносимость лекарственного средства (ГИБП, метотрексат, глюконат кальция, тиосульфат натрия); клинически значимые инфекции в фазе обострения; наличие сопутствующих декомпенсированных заболеваний; выраженная почечная и/или печёночная недостаточность; нарушения со стороны кроветворения; язвы желудочно-кишечного тракта; беременность; период лактации; иммунодефицитные состояния; отсутствие данных об аллергических реакциях на препараты или их компоненты.

Продолжительность исследования

Период наблюдения составил 52 недели. Оценка промежуточных результатов проводилась на 12-й и 24-й неделях исследования.

Описание медицинского вмешательства

Медикаментозная терапия. В качестве ГИБП использовали ингибиторы ИЛ-17А (нетакимаб, 120 мг/мес; секукинумаб, 300 мг/мес) подкожно по причине их положительного влияния на спондилит, дактилиты, энтезиты и важной роли в структурных изменениях при ПсА.

Назначение ингибиторов ИЛ-17А пациентам с псориазом кожи проводилось по показаниям: среднетяжёлый/тяжёлый псориаз кожи (PASI >10; Psoriasis Area and Severity Index — Индекс распространённости и тяжести псориаза); распространённый псориаз (BSA >10; Body Surface Area — общая площадь псориаза); низкое качество жизни пациентов (DLQI >10; The Dermatology Life Quality Index — Дерматологический индекс качества жизни); хроническое рецидивирующее течение. Признаки аксиального поражения (соответствие критериям воспалительной боли в спине Международного общества по оценке спондилоартритов — Assessment in SpondyloArthritis international Society, ASAS) учитывались, однако они не могли являться дерматологическим показанием к назначению ГИБП.

Метотрексат назначался в дозе не менее 20 мг/нед подкожно или внутримышечно пациентам с псориазом кожи среднетяжёлой/тяжёлой степени (PASI >10), распространённой формой псориаза (BSA >10), низким качеством жизни (DLQI >10), хроническим рецидивирующим течением заболевания.

В качестве стандартной десенсибилизирующей терапии использовали 30% раствор тиосульфата натрия (по 10 мл внутривенно), 10% глюконата кальция (10,0 мл внутримышечно), фосфолипиды (5,0 мл внутримышечно), меглюмина натрия сукцинат (10 мл/кг внутривенно капельно). Данная терапия проводилась пациентам, которые отказались от использования ГИБП и метотрексата.

Критериями эффективности терапии являлись сроки наступления клинического эффекта, длительность

ремиссии, улучшение качества жизни пациента. Большое значение имели уровень безопасности терапевтических средств, их переносимость и удобство применения. Критерии оценки эффективности терапии ГИБП при псориазе включают достижение $50 \leq \text{PASI} < 75$ как промежуточного результата терапии при $\text{DLQI} \leq 5$; критерии неэффективности — отсутствие улучшения кожного процесса на $\geq 50\%$ от исходного состояния (т.е. не достигнут PASI 50) или отсутствие уменьшения индекса качества жизни менее чем на 5.

Клинические обследования. Всем пациентам проводились клинические обследования: сбор анамнеза заболевания и жалоб, физикальное обследование. Для определения степени тяжести кожного процесса использовали индекс PASI. PASI <10 баллов соответствует лёгкой, ≥ 11 баллов — среднетяжёлой и тяжёлой степени псориаза. При целенаправленном опросе всем пациентам проводили оценку воспалительной боли в спине по критериям Международного общества по оценке спондилоартритов ASAS. Воспалительную боль в спине квалифицировали как постоянную или эпизодическую. Эпизодической считали боль длительностью в целом >3 месяцев, но имеющую непостоянный характер. У пациентов, сообщивших о наличии эпизодической боли в шее/спине, оценка воспалительной боли в спине проводилась при появлении этой боли. Несмотря на эпизодический характер боли, при обострениях имелись все признаки воспалительной боли в спине по критериям ASAS. Качество жизни пациентов с псориазом оценивали согласно дерматологическому индексу качества жизни DLQI. При $\text{DLQI} \geq 10$ степень влияния псориаза расценивали как выраженную. Для оценки степени тяжести, активности процесса со стороны костно-суставной системы измеряли следующие показатели/индексы: BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index — Батский индекс активности анкилозирующего спондилита), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score — Индекс активности анкилозирующего спондилита), ACR 20 (American College of Rheumatology — Консенсус Американской коллегии ревматологов), DAPSA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis — Индекс активности псориатического артрита).

Для оценки активности спондилита применяли индекс активности анкилозирующего спондилита BASDAI. BASDAI <4 без нарушения функции соответствует низкой активности ПсА; BASDAI >4 без нарушения функции и BASDAI <4 в сочетании с нарушением функции — умеренной активности ПсА; BASDAI >4 в сочетании с нарушением функции — высокой активности заболевания.

Тяжесть псориатической ониходистрофии оценивали после исключения микотического поражения ногтей с использованием индекса определения тяжести псориатического поражения ногтевых пластинок NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index).

Лабораторные исследования включали биохимический анализ крови, общий анализ крови, общий анализ мочи во всех группах, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивный белок (СРБ), ревматоидный фактор (РФ). В группе 1 пациенты дополнительно проходили исследование на наличие гепатита В (HBsAg), гепатита С (anti-HCV), туберкулёза (флюорограмма + диаскинтест / компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки / рентгенография органов грудной клетки / SPOT-тест), ВИЧ-инфекции (anti-HIV). У всех пациентов группы 1 отсутствовали признаки перечисленных инфекционных заболеваний.

Инструментальные исследования включали рентгенографию шейного отдела позвоночника (прямая проекция) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) крестцово-подвздошных сочленений в режиме T2 STIR с подавлением жира. У всех пациентов были признаки МРТ-активного сакроилеита. Активный сакроилеит, выявляемый при МРТ в режиме T2 STIR, диагностировали при наличии зоны отёка костного мозга в области крестцово-подвздошных сочленений как минимум на двух последовательных срезах или при наличии двух и более зон отёка костного мозга на одном срезе. Результаты рентгенографии и МРТ оценивал независимый эксперт-рентгенолог.

Этическая экспертиза

Протокол научного исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» при Управлении делами Президента Российской Федерации.

Статистический анализ

Формирование баз данных и обработку данных проводили при помощи программ MS Excel. Статистический анализ данных проводили при помощи специализированных программ SPSS Statistics v. 26.0 и StatTech v. 2.8.8 (ООО «Статтех», Россия).

Все количественные данные проверяли на подчинение нормальному закону распределения при помощи критерия Колмагорова–Смирнова (при размере выборки >50 человек) и Шапиро–Уилка (при размере выборки <50 человек). При $p > 0,05$ выборка подчиняется нормальному закону распределения, при $p < 0,05$ — не подчиняется. В случаях, если выборка подчинялась нормальному закону распределения, количественные данные описывали при помощи среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$).

Сравнительный анализ проводили при помощи параметрического t-критерия Стьюдента. В случаях, если выборка не подчинялась нормальному закону распределения, описывали данные в виде медианы и 25% и 75% процентилей (Me [Q1; Q3]). Сравнительный анализ двух выборок проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Всего в исследование были включены 87 пациентов (54 женщины, 62,1%; 33 мужчины, 37,9%). Средняя продолжительность псориаза кожи — 14,8 лет. Среднее значение PASI в группах ГИБП, метотрексата, стандартной десенсибилизирующей терапии составило 36,4; 21,2 и 15,1, значение BSA — 37,2; 26,1 и 24 соответственно.

Группа 1. Большинство пациентов, принимающих ингибиторы ИЛ-17А, отметили выраженную положительную динамику со стороны кожного процесса и суставов уже к концу 4-й недели терапии (рис. 1–3).

К 12-й неделе 71,43% ($n=15$) пациентов достигли уровня PASI 75, 61,91% ($n=13$) — PASI 90, 42,85% ($n=9$) — PASI 100. К 24-й неделе дельта PASI 75 отмечена у 85,71% ($n=18$) пациентов, у 66,7% ($n=14$) — PASI 90, у 52,38% ($n=11$) — PASI 100. К 52-й неделе 100% ($n=21$) пациентов достигли уровня PASI 75, 90,48% ($n=19$) — PASI 90, 85,71% ($n=18$) — PASI 100 (рис. 4–7).

Помимо этого, у пациентов, имеющих на момент исследования псориатическое поражение ногтей, в ходе терапии было отмечено снижение NAPSI в среднем на 21 балл к 24-й неделе и на 25 баллов к 52-й. Полное исчезновение симптомов (NAPSI 100) отмечалось у 71,43% ($n=15$) пациентов.

В группе 1 отмечалось выраженное улучшение качества жизни (согласно показателю DLQI <5) уже к 12-й неделе терапии у 85,71% пациентов. К 24-й и 52-й неделе DLQI <5 был у 90,48 и 95,24% пациентов соответственно. При проведении МРТ крестцово-подвздошных сочленений в режиме STIR с подавлением жира не обнаружено признаков активного воспалительного процесса. Кроме того, не отмечено прогрессирования структурных повреждений на рентгенограмме шейного отдела позвоночника.

Применение ингибиторов ИЛ-17А приводило к снижению выраженности не только аксиальных проявлений заболевания, но также энтезита и дактилита. Все пациенты группы 1 сообщили об уменьшении воспалительной боли в спине на 12, 24 и 52-й неделе со средним значением BASDAI 5,9 ($SD=2,3$), 4,1 ($SD=1,3$) и 2,7 ($SD=0,9$) соответственно. До терапии отмечалась высокая активность заболевания со средним значением BASDAI 6,6 ($SD=0,8$).

Установлено, что 90,48% ($n=19$) пациентов группы 1 достигли ACR 20 к концу исследования (на 54-й неделе). В промежуточной точке оценки результатов (на 12-й неделе) ACR 20 составила 66,7%.

У всех пациентов на момент начала терапии наблюдалась высокая активность заболевания, характеризующаяся средним значением DAPSA 26,84. Большинство пациентов, получавших ингибиторы ИЛ-17А ($n=18$; 85,71%), достигли ремиссии по DAPSA или низкой активности заболевания по DAPSA через 24 недели терапии.



Рис. 1. Эффективность терапии ладонно-подошвенного псориаза ингибиторами ИЛ-17А через 12 недель.
Fig. 1. Efficacy of palm-plantar psoriasis therapy with IL-17A inhibitors after 12 weeks.



Рис. 2. Эффективность терапии псориаза кожи ингибиторами ИЛ-17А через 4 и 12 недель.
Fig. 2. Efficacy of skin psoriasis therapy with IL-17a inhibitors after 4 and 12 weeks.

Среднее значение ASDAS в группе 1 перед лечением (точка 0 недель) было 3,5 (SD=1,2). После терапии ингибиторами ИЛ-17А на 12, 24, 52-й неделях среднее значение ASDAS составляло 3,07 (0,9), 2,2 (1,0) и 2,3 (0,9) соответственно.

Установлено, что пациенты хорошо переносили ингибиторы ИЛ-17А при длительном применении.

О значительных побочных эффектах в группе 1 не сообщалось. Наиболее частыми нежелательными явлениями, имевшими связь с терапией, были инфекции верхних дыхательных путей и назофарингит. Однако исследование проходило в период роста заболеваемости COVID-19, и не все пациенты были согласны проводить лабораторный мониторинг на предмет новой



Рис. 3. Эффективность терапии псориаза ногтей ингибиторами ИЛ-17А через 52 недели.
Fig. 3. Effectiveness of nail psoriasis therapy with IL-17A inhibitors after 52 weeks.

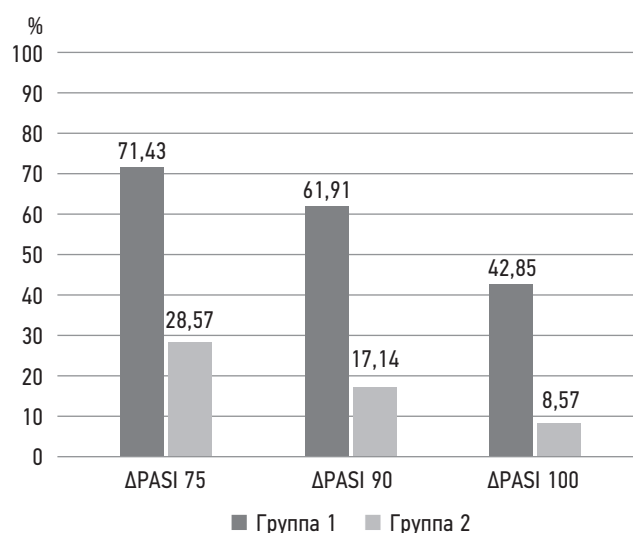


Рис. 4. Динамика индекса PASI к 12-й неделе.
Fig. 4. Dynamics of the PASI index by the 12th week.

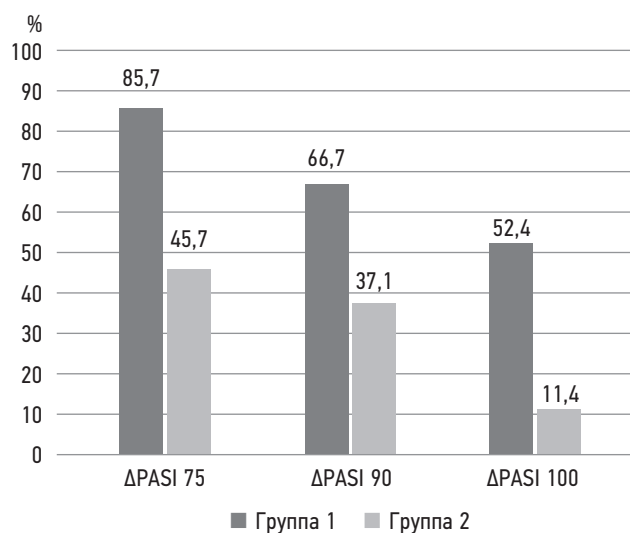


Рис. 5. Динамика индекса PASI к 24-й неделе.
Fig. 5. Dynamics of the PASI index by the 24th week.

коронавирусной инфекции с целью дифференцировать COVID-19 и нежелательные явления на фоне приёма ингибиторов ИЛ-17А.

Группа 2. В нашем исследовании метотрексат показал низкую эффективность при терапии аксиальных поражений. Среднее значение BASDAI в группе пациентов, принимающих метотрексат, до терапии

составляло 5,7 (SD=2,4). На 12, 24, 52-й неделях терапии метотрексатом среднее значение BASDAI составляло 5,3 (SD=2,0), 4,9 (SD=1,4) и 4,3 (SD=0,9) соответственно.

Активность заболевания снизилась по показателю ASDAS на 12, 24, 52-й неделях, где среднее значение составляло 2,1 (1,0), 2,3 (1,0) и 2,1 (1,2) соответственно

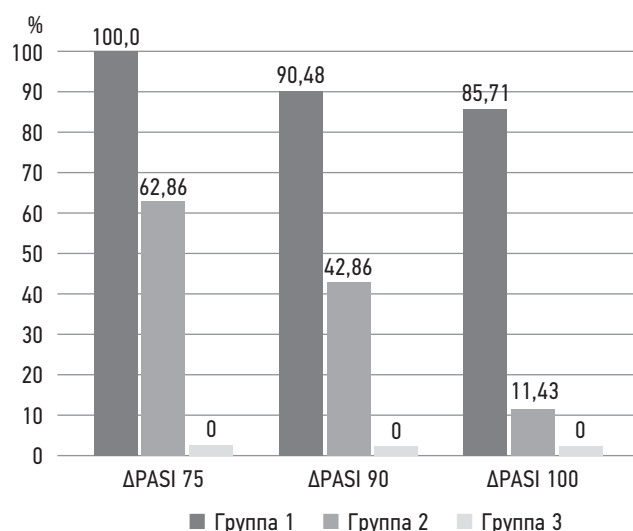


Рис. 6. Динамика индекса PASI к 52-й неделе.

Fig. 6. Dynamics of the PASI index by the 52nd week.

по сравнению со средним значением ASDAS до терапии 2,2 (0,9).

Отмечалась умеренная положительная динамика со стороны кожного процесса при терапии метотрексатом. К 12-й неделе 28,57% ($n=10$) пациентов достигли уровня PASI 75, 17,14% ($n=6$) — PASI 90, 8,57% ($n=3$) — PASI 100. К 24-й неделе дельта PASI 75 отмечена у 45,71% ($n=16$) пациентов, у 37,14% ($n=13$) — PASI 90, у 11,43% ($n=4$) — PASI 100. К 52-й неделе 62,86% ($n=22$) пациентов достигли уровня PASI 75, 42,86% ($n=15$) — PASI 90, 17,14% ($n=6$) — PASI 100.

На 12-й неделе ACR 20 был достигнут у 37,14% пациентов, к концу 52-й недели терапии — у 60%. Помимо этого, у пациентов, имеющих на момент исследования псориатическое поражение ногтей, через 24 недели терапии средний процент редукции NAPSИ составил 34,29%. Полное исчезновение симптомов к 52-й неделе отмечалось у 31,4% ($n=10$) пациентов.

Улучшение качества жизни пациентов (DLQI <5) отмечалось у 54,29, 60 и 68,57% пациентов на 12, 24 и 52-й неделях соответственно.

Группа 3. Оценка результатов в группе стандартной дезинтоксикационной терапии проводилась спустя 4 недели терапии, так как это было максимальное время терапии в данном случае. Оценка промежуточных результатов на 12-й и 24-й неделях терапии не проводилась, так как данный вид терапии не подразумевает непрерывного курса приёма препаратов. На протяжении 52 недель наблюдения ухудшение клинической картины со стороны кожного процесса в данной группе отмечалось у 70,97% ($n=22$) пациентов.

К концу 4-й недели дельту PASI 75 достигли 12,9% ($n=4$) пациентов, 3,23% ($n=1$) — PASI 90 и 0% ($n=0$) — PASI 100.

К концу 52-й недели терапии ACR 20 был достигнут у 9,68% пациентов.

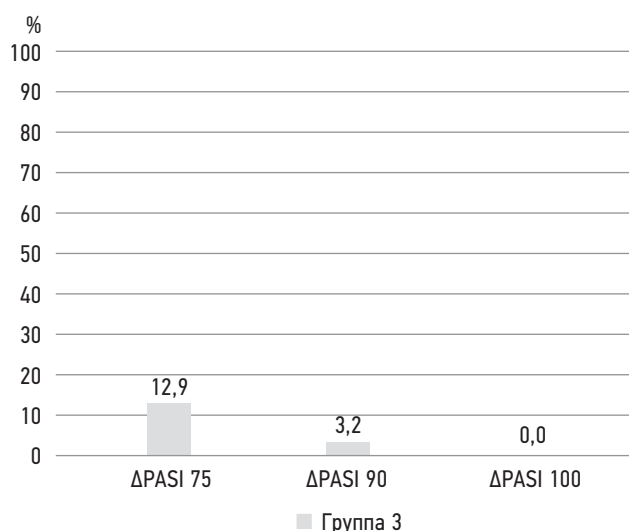


Рис. 7. Динамика индекса PASI в группе 3 к 4-й неделе.

Fig. 7. Dynamics of the PASI index in group 3 by week 4.

Среднее значение BASDAI до терапии было 5,4 (0,6), а после 52 недель наблюдения — 5,9 (1,3), что свидетельствует об ухудшении процесса со стороны костно-суставной системы.

В данной группе отмечалось улучшение индекса качества жизни (DLQI <5) лишь у 12,9% пациентов к концу 4-й недели терапии; 9,68% пациентов достигли показателя DLQI <5 через 52 недели.

Положительная динамика со стороны поражений ногтевых пластин (NAPSИ) в виде полного исчезновения симптомов к концу 4-й недели терапии не наблюдалась ни у одного пациента. К концу 52-й недели лишь 6,45% пациентов отмечали какое-либо улучшение со стороны изменения ногтевых пластин.

В течение 52 недель 4,6% ($n=4$) пациентов из 87 перенесли новую коронавирусную инфекцию COVID-19. На протяжении всего периода исследования курс терапии ингибиторами ИЛ-17A прерывался у 1 пациента на 1 месяц (самостоятельная отмена, пропущена 1 инъекция ингибиторов ИЛ-17A). После ревматологического дообследования перед началом терапии было выявлено, что все пациенты соответствовали критериям классификации псориатического артрита CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006) для ПсА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лекарственных средств варьирует и зависит от проявлений ПсА. Оценка эффективности проводят каждые 3–6 месяцев. Необходим также контроль активности патологического процесса, в случае необходимости возможен пересмотр схемы терапии. В 2015 году в рекомендациях GRAPPA уже было указано, что ГИБП могут использоваться в качестве препаратов первой линии при периферическом артрите и аксиальных поражениях

[14]. В 2018 году в согласительных документах подтверждается целесообразность раннего назначения ГИБП [15].

Вопросы раннего назначения ГИБП поднимаются и в других работах [13, 16, 17]. Согласно исследованию I. Pantano и соавт. [18], все пациенты с аксиальным поражением, получавшие гуселькумаб, сообщили об уменьшении воспалительной боли в пояснице на 24-й неделе со средним значением BASDAI 2,98. Считается, что ключевую роль в развитии поражений костно-суставной системы при ПсА энтезитов играет именно ИЛ-17А. О высокой эффективности именно раннего применения ингибиторов ИЛ-17А в терапии псориатического артрита сообщают в крупных клинических исследованиях FUTURE и PSARTROS. У 80% пациентов на фоне терапии ингибиторами ИЛ-17А отмечается полное разрешение дактилитов, более чем у 70% пациентов наблюдаются полное разрешение энтезитов, клиническая ремиссия синовитов, остановка катаболических и анаболических изменений костей. Кроме того, при терапии ингибиторами ИЛ-17А 60% пациентов с ПсА и аксиальными поражениями уже на 12-й неделе достигали ASAS 20 [13, 19]. Через 24 недели терапии разрешение синовита, по данным MPT, коррелировало с оценкой пациентами боли в суставах (с учётом визуальной аналоговой шкалы).

Данных об эффективности системных глюкокортикостероидов в терапии аксиальных поражений недостаточно, поскольку препараты необходимо вводить в относительно высоких дозах [20]. Однако длительный приём в высоких дозах, по мнению авторов, повышает риск таких нежелательных реакций, как остеопороз, гиперлипидемия, инсулинорезистентность.

В настоящее время мнения относительно эффективности метотрексата при ПсА расходятся. Большинство международных и российских сообществ не поддерживают использования метотрексата в качестве первой линии терапии при тяжёлом ПсА. В недавнем Кохрановском систематическом обзоре [21] было показано, что в низких дозах (≤ 15 мг/нед) немного эффективнее плацебо при терапии ПсА. Пациенты с ПсА с аксиальным поражением, структурными изменениями в суставах, тяжёлыми поражениями кожи, по мнению экспертных групп, должны получать раннее лечение таргетной терапией, но не метотрексатом. Данных, подтверждающих какую-либо пользу метотрексата при лечении аксиального ПсА, недостаточно. Полноценные исследования, оценивающие пользу метотрексата при аксиальных поражениях у пациентов с ПсА, отсутствуют, именно поэтому международные сообщества не рекомендуют использование метотрексата в таких случаях [21, 22].

Многочисленные исследования подтверждают позитивное влияние использования анти-ИЛ-17А при спондилоартрите и псориатическом артрите в виде быстрого и значительного уменьшения боли в спине.

В нашем исследовании мы приводим первый опыт использования ГИБП из группы ингибиторов ИЛ-17А

у пациентов с псориазом гладкой кожи и аксиальными поражениями как ранними проявлениями псориатического артрита. Большинство пациентов, принимающих ингибиторы ИЛ-17А, отметили выраженную положительную динамику от терапии со стороны кожного процесса и суставов уже к концу 4-й недели терапии. Применение ингибиторов ИЛ-17А демонстрирует высокий эффект: к 52-й неделе 100% пациентов достигли уровня PASI 75, 90,5% — PASI 90, 85,7% — PASI 100; NAPS1 100 отмечалось у 71,4 пациентов. Все пациенты отмечали уменьшение воспалительной боли на 12, 24 и 52-й неделях со средним значением BASDAI 5,9 (SD=2,3), 4,1 (SD=1,3) и 2,7 (SD=0,9) соответственно. Установлено, что 90,5% пациентов достигли ACR 20 на 52-й неделе, при этом большинство пациентов (85,7%) достигли ремиссии или низкой активности заболевания по DAPSA через 24 недели терапии. Среднее значение ASDAS на 12, 24, 52-й неделях составило 3,07 (0,9), 2,2 (1,0) и 2,3 (0,9) соответственно. Установлено, что пациенты хорошо переносили ингибиторы ИЛ-17А при длительном применении, о значительных побочных эффектах в группе ингибиторов ИЛ-17А не сообщалось, что свидетельствует о безопасности применения ингибиторов ИЛ-17А у данных пациентов. Таким образом, мы считаем, что назначение ГИБП на доклинической стадии можно рассматривать и с позиций вторичной профилактики ПсА.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно нашему исследованию, раннее лечение генно-инженерными биологическими препаратами из группы ингибиторов ИЛ-17А эффективно и безопасно в отношении купирования кожных проявлений и аксиальных поражений как ранних форм псориатического артрита. Раннее лечение аксиальных поражений генно-инженерными биологическими препаратами из группы ингибиторов ИЛ-17А у пациентов с псориазом гладкой кожи помогает предотвратить развитие тяжёлых форм псориатического артрита, инвалидизацию и выражено улучшает качество жизни пациентов. Однако необходимо проведение дальнейших исследований для оценки эффективности и безопасности раннего назначения ингибиторов ИЛ-17А при терапии аксиальных поражений у пациентов с псориазом кожи.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при подготовке статьи.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи,

прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: Н.О. Переверзина — терапия пациентов, обзор литературы, сбор и анализ литературных данных, подготовка и написание текста статьи; Л.С. Круглова — курация, создание концепции исследования, терапия пациентов, редактирование текста статьи; Т.В. Коротаева — курация, концепция исследования, редактирование текста статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Veale D.J., Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis // *The Lancet*. 2018. Vol. 391, N 10136. P. 2273–2284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
2. Мишина О.С., Коротаева Т.В., Стародубов В.И., Насонов Е.Л. Заболеваемость псориатическим артритом в Российской Федерации: тенденции на современном этапе и перспективы // *Научно-практическая ревматология*. 2015. Т. 53, № 3. С. 251–257. doi: 10.14412/1995-4484-2015-251-257
3. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению // *Современная ревматология*. 2018. Т. 12, № 2. С. 22–35. doi: 10/14412/1996-7012-2018-2-22-35
4. Pereverzina N., Kruglova L.S., Korotaeva T.V., Lila A.A. POS1102 the prevalence of inflammatory back pain in patients with skin psoriasis without psoriatic arthritis. data from dermatological real-world setting // *Ann Rheumatic Dis*. 2022. Vol. 81, Suppl 1. P. 879.1–879. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.5046
5. Круглова Л.С., Бакулев А.Л., Коротаева Т.В., и др. Псориаз. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 328 с.
6. Корешкова К.М., Хисматуллина З.Р. Качество жизни у больных псориатическим артритом // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2021. Т. 97, № 3. С. 56–65. doi: 10.25208/vdv1213
7. Jadon D.R., Sengupta R., Nightingale A. Axial disease in psoriatic arthritis study: Defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol. 76, N 4. P. 701–707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853
8. Haroon M., Gallagher P., FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis // *Ann Rheum Dis*. 2015. Vol. 74, N 6. P. 1045–1050. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
9. Burgers L., Raza K., van der Helm-van Mil A.H. Window of opportunity in rheumatoid arthritis—definitions and supporting evidence: From old to new perspectives // *RMD Open*. 2019. Vol. 5, N 1. P. e000870. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000870
10. Van Steenbergen H., da Silva J.A., Huizinga T.W. Preventing progression from arthralgia to arthritis: Targeting the right patients // *Nat Rev Rheumatol*. 2018. Vol. 14, N 1. P. 32–41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.185
11. Gottlieb A.B., Merola J.F. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists // *J Am Acad Dermatol*. 2021. Vol. 84, N 1. P. 92–101. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.089
12. Tillett W., Charlton R., Nightingale A. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort // *Rheumatology (Oxford)*. 2017. Vol. 56, N 12. P. 2109–2113. doi: 10.1093/rheumatology/kex323
13. Круглова Л.С., Переверзина Н.О. Эффективность раннего назначения блокаторов интерлейкина-17 в терапии аксиальных поражений при псориатическом артрите // *Фарматека*. 2021. Т. 28, № 14. С. 22–26. doi: 10.18565/pharmateca.2021.14.22-26
14. Coates L.C., Kavanaugh A., Mease P.J., et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis // *Arthritis Rheumatol*. 2016. Vol. 68, N 5. P. 1060–1071. doi: 10.1002/art.39573
15. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А., и др. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона) // *Современная ревматология*. 2018. Т. 12, № 3. С. 4–18. doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18
16. Круглова Л.С., Хотко А.А., Петрий М.А. Раннее назначение генно-инженерной биологической терапии пациентам с псориазом // *Медицинский алфавит*. 2019. Т. 1, № 7. С. 25–28.
17. Faustini F., Simon D., Oliveira I., et al. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: A cross-sectional and longitudinal analysis // *Ann Rheum Dis*. 2016. Vol. 75, N 12. P. 2068–2074. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208821
18. Pantano I., Mauro D., Romano F., et al. Real-life efficacy of guselkumab in patients with early psoriatic arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. 2022. Vol. 61, N 3. P. 1217–1221. doi: 10.1093/rheumatology/keab509
19. Круглова Л.С., Львов А.Н., Пушкина А.В. Риски и предикторы развития псориатического артрита при псориазе и вопросы раннего назначения генно-инженерных биологических препаратов // *Клиническая дерматология и венерология*. 2020. Т. 19, № 3. С. 289–296. doi: klinderma202019031289
20. Haibel H., Fendler C., Listing J., et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: Results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial // *Ann Rheum Dis*. 2014.

Vol. 73, N 1. P. 243–246. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203055

21. Chen J., Veras M.M., Liu C., Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis // *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. N 2. P. CD004524. doi: 10.1002/14651858.CD004524.pub4

22. Van der Heijde D., Ramiro S., Landewé R., et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis // *Ann Rheum Dis*. 2017. Vol. 76, N 6. P. 978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770

REFERENCES

1. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273–2284. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30830-4
2. Mishina OS, Korotaeva TV, Starodubov VI, Nasonov EL. Incidence of psoriatic arthritis in Russia: Trends at the present stage and prospects. *Rheumatol Sci Pract*. 2015;53(3):251–257. (In Russ). doi: 10.14412/1995-4484-2015-251-257
3. Korotaeva TV, Korsakova YL, Loginova EY, et al. Psoriatic arthritis. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. *Modern Rheumatol J*. 2018;12(2):22–35. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-22-35
4. Pereverzina N, Kruglova LS, Korotaeva TV, Lila AA. POS1102 the prevalence of inflammatory back pain in patients with skin psoriasis without psoriatic arthritis. data from dermatological real-world setting. *Ann Rheumatic Dis*. 2022;81(Suppl 1):879.1–879. doi: 10.1136/annrheumdis-2022-eular.5046
5. Kruglova LS, Bakulev AL, Korotaeva TV, et al. Psoriasis. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. 328 p. (In Russ).
6. Koreshkova KM, Khismatullina ZR. Quality of life in patients with psoriatic arthritis. *Vestnik Dermatologii Venerologii*. 2021;97(3):56–65. doi: 10.25208/vdv1213
7. Jadon D, Sengupta R, Nightingale A. Axial disease in psoriatic arthritis study: defining the clinical and radiographic phenotype of psoriatic spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(4):701–707. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209853
8. Haroon M, Gallagher P, FitzGerald O. Diagnostic delay of more than 6 months contributes to poor radiographic and functional outcome in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74 (6):1045–1050. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204858
9. Burgers L, Raza K, van der Helm, van Mil AH. Window of opportunity in rheumatoid arthritis--definitions and supporting evidence: from old to new perspectives. *RMD Open*. 2019;5(1):e000870. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000870
10. Van Steenberghe H, da Silva JA, Huizinga TW. Preventing progression from arthralgia to arthritis: Targeting the right patients. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(1):32–41. doi: 10.1038/nrrheum.2017.185
11. Gottlieb AB, Merola JF. Axial psoriatic arthritis: An update for dermatologists. *J Am Acad Dermatol*. 2020;84:92–101. doi: 10.1016/j.jaad.2020.05.089
12. Tillett W, Charlton R, Nightingale A, et al. Interval between onset of psoriasis and psoriatic arthritis comparing the UK Clinical Practice Research Datalink with a hospital-based cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2109–2113. doi: 10.1093/rheumatology/kex323
13. Kruglova LS, Pereverzina NO. Efficiency of early prescription of IL-17 in therapy of axial lesions in psoriatic arthritis. *Farmateka*. 2021;28(14):22–26. (In Russ). doi: 10.18565/pharmateka.2021.14.22-26
14. Coates LC, Kavanaugh A, Mease PJ, et al. Group for research and assessment of psoriasis and psoriatic arthritis 2015 treatment recommendations for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(5):1060–1071. doi: 10.1002/art.39573
15. Abduganieva DI, Bakulev AL, Belousova EA, et al. Draft interdisciplinary guidelines for diagnosis, methods for estimation of the degree of activity, for evaluation of therapeutic efficacy, and for use of biological agents in patients with concomitant immunoinflammatory diseases (psoriasis, psoriatic arthritis, Crohn's disease). *Modern Rheumatol J*. 2018;12(3):4–18. (In Russ). doi: 10.14412/1996-7012-2018-3-4-18
16. Kruglova LS, Hotko AA, Petriy MA. Early appointment of biological therapy of psoriasis. *Medical Alphabet*. 2019;1(7):25–28. (In Russ).
17. Faustini F, Simon D, Oliveira I, et al. Subclinical joint inflammation in patients with psoriasis without concomitant psoriatic arthritis: A cross-sectional and longitudinal analysis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(12):2068–2074. doi: 10.1136/annrheumdis-2015-208821
18. Pantano I, Mauro D, Romano F, et al. Real-life efficacy of guselkumab in patients with early psoriatic arthritis. *Rheumatol (Oxford)*. 2022;61(3):1217–1221. doi: 10.1093/rheumatology/keab509
19. Kruglova LS, Lvov AN, Pushkina AV. Risks and predictors of the development of psoriatic arthritis in psoriasis and issues of the early administration of genetically engineered biological products. *Klinicheskaya Dermatologiya Venerologiya*. 2020;19(3):289–296. (In Russ). doi: klinderma202019031289
20. Haibel H, Fendler C, Listing J, et al. Efficacy of oral prednisolone in active ankylosing spondylitis: Results of a double-blind, randomised, placebo-controlled short-term trial. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):243–246. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-203055
21. Chen J, Veras MM, Liu C, Lin J. Methotrexate for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(2):CD004524. doi: 10.1002/14651858.CD004524.pub4
22. Van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):978–991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770

ОБ АВТОРАХ

*** Переверзина Наталья Олеговна;**

адрес: Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1563-9475>;

eLibrary SPIN: 8923-7850;

e-mail: natalia.pereverzina@gmail.com

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., доцент;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;

eLibrary SPIN: 1107-4372;

e-mail: kruglovals@mail.ru

Коротаева Татьяна Викторовна, д.м.н.;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>;

eLibrary SPIN: 9855-5954;

e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

*** Автор, ответственный за переписку**

AUTHORS' INFO

*** Natalia O. Pereverzina, MD;**

address: 19/1A Marshal Timoshenko street, 121359 Moscow, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1563-9475>;

eLibrary SPIN: 8923-7850;

e-mail: natalia.pereverzina@gmail.com

Larisa S. Kruglova, MD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>;

eLibrary SPIN: 1107-4372;

e-mail: kruglovals@mail.ru

Tatiana V. Korotaeva, MD, Dr. Sci. (Med.);

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0579-1131>;

eLibrary SPIN: 9855-5954;

e-mail: tatianakorotaeva@gmail.com

*** The author responsible for the correspondence**