

DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-65-69



Опыт 2-й линии терапии элтромбопагом у пациентов с иммунной тромбоцитопенией

С.Г. Захаров¹, Т.А. Митина¹, Р.В. Варданын¹, З.Р. Текеева¹, И.Н. Контиевский¹, Ю.Ю. Чуксина¹,
А.В. Захарова²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²ФГБУ «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации; Россия, 119285
Москва, Мичуринский пр-кт, 6, стр. 15

Контакты: Сергей Геннадьевич Захаров hematologymoniki@mail.ru

Введение. Иммунная тромбоцитопения (ИТП), или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, является гематологическим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся кровотечением и изолированным снижением количества тромбоцитов $<100 \times 10^9/\text{л}$. Решение о начале лечения при ИТП зависит от нескольких факторов. Стратегия лечения ИТП основывается на клинических симптомах пациентов с акцентом на снижение риска тяжелых кровотечений и повышение числа тромбоцитов.

Цель исследования – оценить эффективность 2-й линии терапии агонистом тромбопозитиновых рецепторов элтромбопагом у пациентов с ИТП.

Материалы и методы. В Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского под наблюдением находятся 490 пациентов с ИТП. В настоящее исследование были включены 186 пациентов с первичной ИТП после 1-й линии терапии глюкокортикостероидами. В качестве 2-й линии терапии пациентам был назначен агонист тромбопозитиновых рецепторов элтромбопаг.

Результаты. Медиана уровня тромбоцитов до начала терапии элтромбопагом у всех больных составляла $27,5 \times 10^9/\text{л}$. После терапии элтромбопагом отмечены значительное (на 490 %) повышение уровня тромбоцитов (медиана $135 \times 10^9/\text{л}$) и достижение полного ответа согласно клиническим рекомендациям.

Заключение. Препаратами выбора 1-й линии терапии остаются глюкокортикостероиды (преднизолон, дексаметазон). Лечение препаратами данной группы в большинстве случаев позволяет добиться оптимального уровня тромбоцитов и предотвратить эпизоды кровотечения. При неэффективности, непереносимости, возникновении побочных эффектов рекомендовано назначение агонистов тромбопозитиновых рецепторов элтромбопага или ромиплостима. Терапия элтромбопагом в дозе 50 мг ежедневно уже в течение нескольких недель позволяет добиться повышения уровня тромбоцитов, скорректировать геморрагический синдром, уменьшить число побочных явлений на фоне 1-й линии терапии глюкокортикостероидами и улучшить качество жизни пациента.

Ключевые слова: иммунная тромбоцитопеническая пурпура, иммунная тромбоцитопения, тромбоцитопения, ромиплостим, элтромбопаг, геморрагический синдром

Для цитирования: Захаров С.Г., Митина Т.А., Варданын Р.В. и др. Опыт 2-й линии терапии элтромбопагом у пациентов с иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология 2023;18(3):65–9. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-65-69

Experience of 2nd line therapy with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia

S.G. Zakharov¹, T.A. Mitina¹, R.V. Vardanyan¹, Z.R. Tekeeva¹, I.N. Kontievskiy¹, Yu. Yu. Chuksina¹, A.V. Zakharova²

¹M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²United Hospital with Outpatient Department, Administrative Department of the President of the Russian Federation; Build. 15, 6 Michurinskiy Prospekt, Moscow 119285, Russia

Contacts: Sergey Gennad'evich Zakharov hematologymoniki@mail.ru

Background. Immune thrombocytopenia (ITP), or idiopathic thrombocytopenic purpura, is a hematological autoimmune disease characterized by bleeding and an isolated decrease in platelet count $<100 \times 10^9/\text{L}$. The decision to start treatment for ITP depends on several factors. The ITP treatment strategy is based on the clinical symptoms, with a focus on reducing the risk of severe bleeding and increasing platelet counts.

Aim. To evaluate the efficacy of 2nd line therapy with the thrombopoietin receptor agonist eltrombopag in patients with ITP.

Materials and methods. 490 patients with ITP are under observation at the Center for Orphan Diseases of M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. The present study included 186 patients with primary ITP after 1st line glucocorticosteroid therapy. Eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, was prescribed as the 2nd line of therapy.

Results. The median platelet count prior to eltrombopag therapy in all patients was $27.5 \times 10^9/L$. After eltrombopag therapy, a significant (by 490 %) increase in platelet levels (median $135 \times 10^9/L$) and a complete response according to clinical recommendations were noted.

Conclusion. Glucocorticosteroids (prednisolone, dexamethasone) remain the drugs of choice for the 1st line of therapy. Treatment with drugs of this group in most cases allows achieving an optimal platelet level and preventing bleeding. In case of inefficiency, intolerance, occurrence of side effects, the appointment of thrombopoietin receptor agonists eltrombopag or romiplostim is recommended. Therapy with eltrombopag at a dose of 50 mg daily for several weeks has been able to achieve an increase in platelet levels, correct hemorrhagic syndrome, reduce the number of side effects during first-line glucocorticosteroid therapy, and improve the patient's quality of life.

Keywords: immune thrombocytopenic purpura, immune thrombocytopenia, thrombocytopenia, romiplostim, eltrombopag, hemorrhagic syndrome

For citation: Zakharov S.G., Mitina T.A., Vardanyan R.V. et al. Experience of 2nd line therapy with eltrombopag in patients with immune thrombocytopenia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):65–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-65-69

Введение

Иммунная тромбоцитопения (ИТП), или идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, является гематологическим аутоиммунным заболеванием, характеризующимся кровотечением и изолированным снижением количества тромбоцитов $<100 \times 10^9/л$ [1–4]. В настоящее время общепринято выделять несколько факторов, способствующих возникновению ИТП, хотя точные механизмы, как иммунный ответ хозяина против собственной системы приводит к ИТП, до конца не изучены. Появляется все больше информации о том, что ключевой механизм при ИТП – несогласованное взаимодействие регуляторных и эффекторных иммунных клеток [5].

При таком взаимодействии регуляторных и эффекторных иммунных клеток возникает отсутствие надлежащего ответа, что приводит к нарушению иммунной толерантности, а также к чрезмерному клиренсу тромбоцитов иммунными клетками и нарушению тромбоцитопоэза и мегакариоцитопоэза.

В ранних исследованиях показано, что низкое количество тромбоцитов в значительной степени происходит в результате их опсонизации антитромбоцитарными антителами, и следовательно, усиленного захвата их из кровотока [6, 7].

Не так давно многие исследователи продемонстрировали жизненно важную роль цитотоксических Т-клеток в патомеханизме ИТП и нарушении мегакариоцитопоэза и тромбоцитопоэза [8, 9].

Обращает на себя внимание, что при ИТП у детей могут часто возникать спонтанные ремиссии с различным временем течения, в некоторых случаях длительные [10].

С другой стороны, у взрослых пациентов наблюдается хроническая форма ИТП, для которой характерны выраженные клинические проявления, включая нарушение свертываемости крови, кожные или сли-

зистые кровоизлияния (пурпуры), петехии, кровотечения из желудочно-кишечного тракта и редко внутричерепные кровотечения и кровоизлияния [11–13].

Решение о начале лечения при ИТП зависит от нескольких факторов. Стратегия лечения ИТП основывается на клинических симптомах пациентов с акцентом на снижение риска тяжелых кровотечений и повышение числа тромбоцитов. В соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы [2, 11] пациенты с ИТП нуждаются в неотложном лечении, если они склонны к более высокому риску кровотечения или имеют тяжелую форму хронической тромбоцитопении.

Глюкокортикостероиды (ГКС) – препараты терапии 1-й линии у пациентов с ИТП [12].

При неэффективности 1-й линии терапии наиболее часто используемой группой препаратов в качестве 2-й линии лечения в настоящее время являются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопаг и ромиплоstim.

Элтромбопаг – стимулятор мегакариоцитопоэза и тромбоцитопоэза, агонист тромбопоэтиновых рецепторов для приема внутрь. Взаимодействует с участком человеческого тромбопоэтинового рецептора, что вызывает пролиферацию и дифференциацию мегакариоцитов из клеток-предшественников костномозгового кроветворения и приводит к увеличению образования количества тромбоцитов. Тромбопоэтин – основной цитокин, который принимает участие в регуляции мегакариоцитопоэза и выработке тромбоцитов, является эндогенным лигандом для рецептора тромбопоэтина. Элтромбопаг отличается от тромбопоэтина с точки зрения влияния на агрегацию тромбоцитов. В отличие от тромбопоэтина воздействие элтромбопага на тромбоциты здорового человека не усиливает агрегацию под действием аденозиндифосфата (АДФ) и не стимулирует экспрессию Р-селектина. Элтромбопаг не препятствует

агрегации тромбоцитов под действием АДФ или коллагена [7, 14, 15].

Цель исследования – оценить эффективность 2-й линии терапии агонистом тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопагом у пациентов с ИТП.

Материалы и методы

В Центре орфанных заболеваний МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского под наблюдением находятся 490 пациентов с ИТП. В настоящее исследование были включены 186 пациентов с первичной ИТП после 1-й линии терапии ГКС.

Медиана возраста пациентов составила 58 (18–87) лет. В исследование вошли 134 (72 %) женщины (медиана возраста 59,5 года) и 52 (28 %) мужчины (медиана возраста 54,5 года).

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых, всем пациентам проводилась 1-я линия терапии ГКС (преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в 2 приема утром и в обед) на момент обращения в клинику. В качестве гастропротекторной терапии пациентам назначался омепразол по 20 мг перорально утром 1 раз в день за 30 мин до еды в течение всего периода терапии ГКС. Пациенты принимали преднизолон максимально 6 нед с последующей отменой в течение 2 нед. Уровень тромбоцитов оценивался 1 раз в неделю в течение всего периода приема ГКС.

Далее по показаниям назначали агонист тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопаг 1 раз в день утром. Рекомендовано было принимать препарат внутрь за 1 ч до еды или через 2 ч после еды. Начальная доза препарата 50 мг/сут. После начала лечения дозу корректировали до достижения и поддержания количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ во избежание риска развития кровотечений. Однако не следует превышать дозу 75 мг/сут. При достижении количества тромбоцитов от ≥ 200 до $\leq 400 \times 10^9/\text{л}$ суточную дозу снижали на 25 мг и применяли эту уменьшенную дозу в течение 2 нед до развития эффекта. При достижении количества тромбоцитов $>400 \times 10^9/\text{л}$ пациенты прекращали прием элтромбопага. Контроль количества тромбоцитов выполняли 2 раза в неделю. При достижении количества тромбоцитов $<150 \times 10^9/\text{л}$ возобновляли терапию элтромбопагом в дозе, уменьшенной на 25 мг. При достижении количества тромбоцитов $>400 \times 10^9/\text{л}$ через 2 нед терапии в минимальной эффективной дозе препарат отменяли.

Во время лечения пациентам регулярно выполняли контроль гематологических показателей и печеночных тестов, уровней аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, билирубина. Всем пациентам было рекомендовано обратить пристальное внимание на то, что между приемами элтромбопага и других лекарственных препаратов и продуктов, содержащих

витамины, поливалентные катионы (железо, кальций, алюминий, магний, селен, цинк), интервал должен составлять не менее 4 ч.

Статистическую обработку проводили с помощью GraphPad Prism 9. Значимость различий до и после терапии оценивали с использованием критерия Вилкоксона. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$. Оценивали двусторонний уровень значимости.

Результаты

На 1-м этапе подсчитывали изменение уровня тромбоцитов у больных до и после терапии элтромбопагом. Медиана уровня тромбоцитов до начала терапии элтромбопагом у всех больных составила $27,5 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$ 13,75–40 $\times 10^9/\text{л}$], после проведения лечения – $135 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$ 94,75–195 $\times 10^9/\text{л}$]. Таким образом, обращают на себя внимание значительное (на 490 %) повышение уровня тромбоцитов и достижение полного ответа согласно клиническим рекомендациям (табл. 1).

Таблица 1. Динамика уровня тромбоцитов у пациентов до и после терапии элтромбопагом ($n = 186$)

Table 1. Dynamics of platelet levels in patients before and after eltrombopag therapy ($n = 186$)

Медиана уровня тромбоцитов [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{л}$ Median platelet count [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{L}$		Повышение уровня тром- боцитов, % Increase in platelet level, %	p
до терапии before therapy	после терапии after therapy		
27,5 [13,75–40]	135 [94,75–195]	490	<0,0001

У 10 (5,375 %) пациентов не получен ответ на терапию – уровень тромбоцитов не поднялся выше $30 \times 10^9/\text{л}$. Частота ответа на терапию (уровень тромбоцитов $30-99 \times 10^9/\text{л}$) составила 21,505 % ($n = 40$), частота полных ответов (уровень тромбоцитов $>100 \times 10^9/\text{л}$) – 73,12 % ($n = 136$) (табл. 2).

Таблица 2. Частота ответа на терапию элтромбопагом ($n = 186$)

Table 2. Response rate to eltrombopag therapy ($n = 186$)

Ответ Response	n	%
Нет (тромбоциты $<30 \times 10^9/\text{л}$) No (platelets $<30 \times 10^9/\text{L}$)	10	5,375
Есть (тромбоциты $>30 \times 10^9/\text{л}$) Yes (platelets $>30 \times 10^9/\text{L}$)	40	21,505
Полный (тромбоциты $>100 \times 10^9/\text{л}$) Complete (platelets $>100 \times 10^9/\text{L}$)	136	73,12

На 2-м этапе исследования до лечения элтромбопагом в зависимости от исходного уровня тромбоцитов пациентов разделили на 3 группы: 1-я – пациенты

с уровнем тромбоцитов $0-29 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 97$); 2-я – пациенты с уровнем тромбоцитов $30-49 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 61$); 3-я – пациенты с уровнем тромбоцитов $50-99 \times 10^9/\text{л}$ ($n = 28$) (табл. 3).

Таблица 3. Распределение пациентов до начала терапии элтромбопагом по группам ($n = 186$)

Table 3. Distribution of patients before eltrombopag therapy by groups ($n = 186$)

Группа Group	n	%	Уровень тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$ Platelet level, $\times 10^9/\text{L}$	Медиана уровня тромбоцитов [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{л}$ Median platelet count [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{L}$	p
1-я 1 st	97	52,2	0–29	14 [6–20]	<0,0001
2-я 2 nd	61	32,8	30–49	36 [32–42]	
3-я 3 rd	28	15,0	50–99	60 [55,25–72]	

В 1-й группе медиана уровня тромбоцитов составила $14 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$, $6-20 \times 10^9/\text{л}$], во 2-й – $36 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$, $32-42 \times 10^9/\text{л}$], в 3-й – $60 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$, $55,25-72 \times 10^9/\text{л}$] ($p < 0,0001$) (см. табл. 3).

На 3-м этапе у пациентов всех групп после терапии элтромбопагом оценивали изменение уровня тромбоцитов с подсчетом его медианы.

После проведенного лечения у всех пациентов отмечено повышение уровня тромбоцитов. В 1-й группе медиана уровня тромбоцитов составила $120 \times 10^9/\text{л}$; [$Q_{25}-Q_{75}$, $71-187,5 \times 10^9/\text{л}$]; динамика повышения – 857,15 %. Во 2-й группе медиана уровня тромбоцитов составила $154 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$, $98-202 \times 10^9/\text{л}$]; динамика повышения – 427,7 %. В 3-й группе медиана уровня тромбоцитов составила $145,5 \times 10^9/\text{л}$ [$Q_{25}-Q_{75}$, $126-200,3 \times 10^9/\text{л}$]; динамика повышения – 242,5 % (табл. 4).

Обсуждение

Иммунная тромбоцитопения – хроническое заболевание крови, проявляющееся геморрагическим синдромом разной степени выраженности, слабостью, утомляемостью. Препаратами выбора 1-й линии терапии остаются ГКС (преднизолон, дексаметазон). Лечение препаратами данной группы в большинстве случаев позволяет добиться оптимального уровня тромбоцитов и предотвратить эпизоды кровотечения. Однако при неэффективности, непереносимости, возникновении побочных эффектов рекомендовано назначение агонистов тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопага или ромиплостима.

Таблица 4. Динамика уровня тромбоцитов у пациентов после терапии элтромбопагом ($n = 186$)

Table 4. Dynamics of platelet levels after eltrombopag therapy ($n = 186$)

Группа Group	Медиана уровня тромбоцитов [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{л}$ Median platelet count [$Q_{25}-Q_{75}$], $\times 10^9/\text{L}$	Повышение уровня тромбоцитов, % Increase in platelet level, %	p
1-я 1 st	120 [71–187,5]	857,15	<0,0001
2-я 2 nd	154 [98–202]	427,7	
3-я 3 rd	145,5 [126–200,3]	242,5	

Терапия элтромбопагом в дозе 50 мг ежедневно уже в течение нескольких недель позволяет добиться повышения уровня тромбоцитов, скорректировать геморрагический синдром, уменьшить число побочных явлений на фоне 1-й линии терапии ГКС и улучшить качество жизни пациента.

Однако пациентам следует обязательно разъяснять режим приема данного препарата. Необходимо обращать пристальное внимание на потребление продуктов питания и прием других лекарственных средств, прописанных в инструкции к применению элтромбопага, которые могут снизить эффективность проводимой терапии. При соблюдении всех рекомендаций в большинстве случаев удастся добиться хорошего и длительного ответа на лечение, а у части пациентов с приемлемым уровнем тромбоцитов – перейти к постепенной отмене терапии.

Заключение

В МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, как и в большинстве центров, опцией 2-й линии терапии ИТП являются агонисты тромбопоэтиновых рецепторов элтромбопаг и ромиплостим. По результатам нашего исследования у 186 пациентов после лечения элтромбопагом отмечено повышение медианы уровня тромбоцитов с $27,5$ до $135 \times 10^9/\text{л}$ (на 490 %), что соответствует полному ответу на проводимую терапию. Обращает на себя внимание выраженная положительная динамика по уровню тромбоцитов в каждой группе, что указывает на высокую эффективность элтромбопага независимо от исходного показателя тромбоцитов.

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что агонисты тромбопоэтиновых рецепторов, в частности элтромбопаг (Револейд), необходимо рекомендовать в качестве 2-й линии терапии ИТП.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Vrbensky J. The Characterization of CD8+ T cells as a potential mechanism of disease in immune thrombocytopenia. Hamilton, Ontario, Canada: McMaster University, 2022.
- Neunert C., Lim W., Crowther M. et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011;117(16):4190–207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984
- Moulis G., Palmaro A., Montastruk J.L. et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood* 2014;124(22):3308–15. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578336
- Neunert C., Terrell D., Arnold D. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(23):3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966
- McKenzie C.G.J., Guo L., Freedman J., Semple J.W. Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol* 2013;163(1):10–23. DOI: 10.1111/bjh.1248
- Shulman N.R., Marder V.J., Weinrach R.S. Similarities between known antiplatelet antibodies and the factor responsible for thrombocytopenia in idiopathic purpura. Physiologic, serologic and isotopic studies. *Ann N Y Acad Sci* 2006;124(2):499–542. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb18984.x
- Rank A., Weigert O., Ostermann H. Management of chronic immune thrombocytopenic purpura: targeting insufficient megakaryopoiesis as a novel therapeutic principle. *Biologics* 2010;4:139–45. DOI: 10.2147/btt.s3436
- Ji X., Zhang L., Peng J., Hou M. T cell immune abnormalities in immune thrombocytopenia. *J Hematol Oncol* 2014;7:72. DOI: 10.1186/s13045-014-0072-6
- Vrbensky J.R., Nazy I., Clare R. et al. T cell-mediated autoimmunity in immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 2022;108(1):18–27. DOI: 10.1111/ejh.13705
- D’Orazio J.A., Neely J., Farhoudi N. ITP in Children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013;35(1):1–13. DOI: 10.1097/MPH.0b013e318271f457
- Provan D., Arnold D., Bussel J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812
- Page L.K., Psaila B., Prowan D. et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol* 2007;138(2):245–8. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2007.06635.x
- Cines D.B., Liebman H.A. The immune thrombocytopenia syndrome: a disorder of diverse pathogenesis and clinical presentation. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009;23(6):1155–61. DOI: 10.1016/j.hoc.2009.09.003
- Matzdorff A., Meyer O., Ostermann H. et al. Immune thrombocytopenia – current diagnostics and therapy: recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat* 2018;41(Suppl 5):1–30. DOI: 10.1159/00049218
- Jaime-Pérez J.C., Aguilar-Calderon P., Jimenez-Castillo R.A. et al. Treatment outcomes and chronicity predictors for primary immune thrombocytopenia: 10-year data from an academic center. *Ann Hematol* 2020;99(11):2513–20. DOI: 10.1007/s00277-020-04257-2

Вклад авторов

С.Г. Захаров: разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
 Т.А. Митина: разработка концепции и дизайна статьи, обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания;
 Р.В. Варданыан: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных, подготовка статьи;
 З.Р. Текеева, А.В. Захарова: подготовка статьи;
 И.Н. Контиевский: сбор и обработка данных, анализ и интерпретация данных;
 Ю.Ю. Чуксина: анализ и интерпретация данных.

Authors' contributions

S.G. Zakharov: concept and design development, data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
 T.A. Mitina: concept and design development, verification of critical intellectual content;
 R.V. Vardanyan: data collection and processing, data analysis and interpretation, article writing;
 Z.R. Tekeeva, A.V. Zakharova: article writing;
 I.N. Kontievskiy: data collection and processing, data analysis and interpretation;
 Yu.Yu. Chuksina: data analysis and interpretation.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Г. Захаров / S.G. Zakharov: <https://orcid.org/0000-0003-2847-4374>
 Т.А. Митина / T.A. Mitina: <https://orcid.org/0000-0001-7493-0030>
 Р.В. Варданыан / R.V. Vardanyan: <https://orcid.org/0000-0003-3842-4709>
 З.Р. Текеева / Z.R. Tekeeva: <https://orcid.org/0000-0001-8327-2500>
 И.Н. Контиевский / I.N. Kontievskiy: <https://orcid.org/0000-0001-9337-6784>
 Ю.Ю. Чуксина / Yu.Yu. Chuksina: <https://orcid.org/0000-0002-4393-1759>
 А.В. Захарова / A.V. Zakharova: <https://orcid.org/0009-0008-0134-1049>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». Протокол № 3 от 16.02.2023.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research Clinical Institute. Protocol No. 3 dated 16.02.2023.

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 12.05.2023. **Принята к публикации:** 27.06.2023.

Article submitted: 12.05.2023. **Accepted for publication:** 27.06.2023.