

## Результаты применения тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом

Д.А. Ребковец<sup>1</sup>, О.С. Лозюк<sup>1</sup>, Н.С. Аляхнович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Пинская центральная больница, Пинск

<sup>2</sup> Витебский государственный медицинский университет, Витебск

## Results of tocilizumab treatment in patients with rheumatoid arthritis

D.A. Rebkovets<sup>1</sup>, O.S. Laziuk<sup>1</sup>, N.S. Aliakhnovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pinsk Central Hospital, Pinsk

<sup>2</sup> Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

### Аннотация

*Цель работы* – изучение результатов применения тоцилизумаба (ТЦЗ) у пациентов с высокой и средней степенью активности ревматоидного артрита (РА) на фоне базисной терапии. *Задачи работы* – оценить степень активности РА до и после внутривенного введения ТЦЗ, используя шкалу DAS-28, а также сравнить эффективность ТЦЗ в группах пациентов с исходно разной степенью активности и рентгенологической стадией РА.

*Материалы и методы.* В исследование включены 58 человек с установленным диагнозом РА, получающих базисную терапию в комбинации с биологическим препаратом ТЦЗ (Индия) в период с 04.2022 г. по 09.2022 г. После решения консилиума и получения информированного согласия пациента выполнялась внутривенная инфузия раствором ТЦЗ из расчёта 8 мг/кг 1 раз в месяц до 5 курсов. Оценка эффективности терапии проводилась путём анализа активности заболевания по шкале DAS-28 (включающей в себя субъективную оценку боли по визуально-аналоговой шкале, количество болезненных и припухших суставов и лабораторные показатели: скорость оседания эритроцитов, С-реактивный белок) до и после каждого последующего введения препарата.

*Результаты.* Рентгенологическая стадия РА коррелировала со сроком заболевания ( $R=0,8$ ). У пациентов с начальными рентгенологическими изменениями наблюдалась меньшая активность (DAS-28 по СОЭ) РА ( $p=0,03$ ). Установлена высокая клиническая эффективность и безопасность применения терапии ТЦЗ у пациентов с исходно высокой и умеренной степенью активности заболевания. У всех пациентов наблюдалось достоверное снижение активности РА по шкале DAS-28 (по СРБ и СОЭ) после инъекций ТЦЗ ( $p<0,05$ ). Клинико-лабораторная ремиссия наступила у 12% испытуемых после 2-й инъекции, у 44% пациентов – после 4-й (достоверно чаще, чем после 2-й инъекции,  $p=0,0274$ ), у 37,5% – после 5 инъекций ТЦЗ.

### Ключевые слова

Тоцилизумаб, ревматоидный артрит, DAS-28, интерлейкин-6.

### Summary

*The aim* of the work was to study the results of tocilizumab (TCZ) treatment in patients with high and moderate activity of rheumatoid arthritis (RA) in addition to basic therapy.

*The objectives* of the work are to assess the degree of RA activity before and after intravenous administration of TCZ using the DAS-28 scale, as well as to compare the effectiveness of TCZ in groups of patients with initially different degrees of activity and the radiological stage of RA.

*Materials and methods.* The study included 58 people with an established diagnosis of RA receiving basic therapy in combination with the biological drug TCZ (India) over the period from 04.2022 to 09.2022. After the consultation decision and the patient informed consent had been obtained, intravenous infusion with a solution of TCZ at the rate of 8 mg/kg was performed once a month for up to 5 courses.

Evaluation of the effectiveness of therapy was carried out by analyzing the activity of the disease with the use of DAS-28 scale (including a subjective assessment of pain on a visual analog scale, the number of painful and swollen joints and laboratory indicators of ESR, CRP) before and after each subsequent administration of the drug.

*Results.* The radiological stage of RA correlated with the disease duration ( $R=0.8$ ). In patients with initial radiological changes, the activity was lower (DAS-28 according to ESR) of RA ( $p=0.03$ ). High clinical efficacy and safety of TCZ therapy in patients with an initially high and moderate degree of disease activity has been established. In all patients, there was a significant decrease in RA activity according to the DAS-28 scale (according to CRP and ESR) after TCZ injections ( $p<0.05$ ). Clinical and laboratory remission occurred in 12% of subjects after the second injection, in 44% of patients – after the fourth (significantly more often than after the second injection,  $p=0.0274$ ), in 37.5% – after the fifth injection of TCZ.

### Keywords

Tocilizumab, rheumatoid arthritis, DAS-28, interleukin-6.

Ревматоидный артрит (РА) – аутоиммунное заболевание с хроническим течением, неизвестной этиологии, характеризующееся развитием эрозивного артрита и системного воспалительного процесса, поражающего многие органы [1]. Прогрессирование заболевания приводит к снижению трудоспособности большинства пациентов со стажем болезни 10-15 лет, после чего треть из них становятся инвалидами [2]. РА – частая патология – приблизительно 20 миллионов человек во всём мире страдают этим аутоиммунным заболеванием суставов [3].

Патогенез РА обусловлен повышенными иммунными реакциями на собственные компоненты суставной ткани и сопровождается гиперпродукцией провоспалительных цитокинов с ключевой ролью интерлейкина 6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли (ФНО) [4]. Развитие поражения суставов при РА является сложным процессом, в котором принимают участие все компоненты иммунной системы, включая Т- и В-лимфоциты, антиген-презентирующие клетки (В-клетки, макрофаги, дендритные клетки), синтезирующие широкий спектр медиаторов воспаления и тканевой деструкции. Фундаментальный механизм развития РА связан с нарушением баланса между синтезом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

Важную роль в патогенезе РА играет многофункциональный цитокин ИЛ-6, который секретируется моноцитарно-макрофагальной, лимфоцитарной и другими клеточными популяциями и принимает участие в дифференцировке и росте клеток гемопоэза, эпителия, печени и нервной ткани, пролиферации остеокластов, активации Т-клеток, стимуляции жирового обмена и костного разрушения, синтезе в печени белков острой фазы воспаления [5,6]. ИЛ-6 связывается как с мембранными рецепторами, так и растворимыми [7,8]. При РА уровень ИЛ-6 повышен, что способствует поддержанию хронического воспаления, прогрессированию заболевания и усугубляет повреждение суставов [9]. Было показано, что ИЛ-6 в сыворотке крови коррелирует с активностью РА [10].

В стандартную схему лечения РА традиционно входят нестероидные и базисные противовоспалительные средства (НПВС и БПВС). НПВС блокируют фермент циклооксигеназу и снижают синтез простагландинов (мелоксикам, ксефокам, целекоксиб и др.). НПВС оказывают обезболивающее действие, останавливают прогрессирование эрозивных изменений суставов, но, кроме того, могут вызывать сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и другие осложнения.

Соответственно, их применение ограничено вспомогательной симптоматической терапией РА. Различные по механизму действия БПВС (метотрексат, сульфасалазин, лефлуномид) должны назначаться более широко на ранних стадиях аутоиммунного процесса, при агрессивном течении – в комбинации, так как способны замедлить развитие патологического процесса при РА. С целью контроля тяжёлого течения РА могут быть добавлены системные глюкокортикостероиды по возможности в низких дозах и на непродолжительный срок с последующим возвращением на БПВС. Правильно подобранная терапия БПВС, в том числе комбинированная, способствует клиническому улучшению и замедлению прогрессирования РА, что нормализует качество жизни пациентов. Однако у некоторых пациентов отмечаются плохая переносимость или аллергические реакции на БПВС, рефрактерность к терапии, что является существенной проблемой в лечении РА. Одобренные в настоящее время генно-инженерные биологические препараты имеют несколько способов действия: ингибирование цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6), ограничение функционирования В-лимфоцитов с одновременной костимуляцией Т-лимфоцитов [7,8].

Тоцилизумаб (ТЦЗ) – препарат таргетной терапии, представляющий собой гуманизированное моноклональное антитело к рецептору цитокина ИЛ-6, синтезированное рекомбинантным способом. Связываясь с рецептором к ИЛ-6, ТЦЗ подавляет воспаление и боль, кроме того, оказывает системное действие, снижая анемию, блокируя развитие атеросклероза и остеопороза [1].

ТЦЗ был разработан как лекарственная форма для внутривенного (в/в) введения. В настоящее время ТЦЗ используют для лечения РА с различными начальными режимами дозирования в Европе (8 мг/кг массы тела каждые 4 недели) и в США (4 мг/кг каждые 4 недели с возможностью увеличения до 8 мг/кг в зависимости от клинической картины и по усмотрению врача) [4].

### Цели и задачи

Цель работы – изучение результатов применения тоцилизумаба у пациентов с высокой и средней степенью активности ревматоидного артрита на фоне базисной терапии.

Задачи:

- оценить степень активности РА до и после в/в введения ТЦЗ, используя шкалу DAS-28;
- сравнить эффективность ТЦЗ в группах пациентов с исходно разной степенью активности и рентгенологической стадией РА.

## Материалы и методы

В исследование включены 58 человек с установленным диагнозом РА, получающих базисную терапию в комбинации с ТЦЗ. Средний возраст 12 мужчин (20,7%) и 46 женщин (79,3%) – 46,5 [27; 65] лет. При этом средний возраст мужчин – 49,7 [44,4; 54,9] лет и женщин – 45,7 [42,6; 48,7] лет статистически не различались ( $p=0,22$ ).

В исследование вошли пациенты с РА, которые получали базисную терапию из БПВП и впервые начали принимать ТЦЗ в период с апреля по сентябрь 2022 года в ревматологическом отделении УЗ «Пинская центральная больница».

Критериями отбора служили исходно умеренная и высокая активность заболевания, установленный стаж болезни более 1 года, плохая переносимость БПВП, неудовлетворительный контроль активности заболевания с использованием только базисной терапии.

Критериями исключения служили противопоказания, указанные в официальной инструкции к препарату, а именно:

- непереносимость любого компонента препарата;
- инфекционные заболевания в активной стадии различной этиологии (для исключения активного/латентного туберкулеза перед назначением ТЦЗ проводилась проба Манту или диаскин-тест и рентгенография органов грудной клетки);
- беременность и период лактации;
- увеличение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в полтора раза и более;
- нейтропения менее  $2 \times 10^9/\text{л}$ ;
- тромбоцитопения менее  $100 \times 10^3/\text{мкл}$ ;
- иммунизация живой/ослабленной вакциной за 4 недели до применения ТЦЗ.

Все участники проходили обязательное диагностическое обследование, которое включало в себя исследование крови на сифилис (ИФА крови) и гепатиты (HBsAg, anti-HCV), ВИЧ, пробу Манту или диаскин-тест на базе филиала №1 «Пинского межрайонного противотуберкулезного диспансера», общий анализ крови (ОАК) и общий анализ мочи (ОАМ), анализ крови с определением концентрации мочевины, креатинина, билирубина, АСТ, АЛТ, глюкозы, С-реактивного белка (СРБ), ревматоидного фактора. Проводилась также рентгенография органов грудной клетки и осмотр гинеколога (для женщин).

Решение о назначении ТЦЗ принималось врачом консилиумом согласно критериям,

установленным приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь. Инъекции проводили препаратом Tocilizumabi (производства HETERO Biopharma Limited, Индия), согласно письму МЗ РБ от 23.03.2022 г. 3-1-8/5574 «О назначении лекарственного средства тоцилизумаб, олокизумаб». Доза подбиралась индивидуально из расчёта 8 мг/кг. Препарат разводили 0,9% изотоническим раствором натрия хлорида в соответствии с инструкцией. Объём инфузионного раствора составлял 100 мл, его вводили внутривенно в течение 1 часа 1 раз в четыре недели, с последующим контролем ОАК, БАК через 4 и 8 недель.

В ходе исследования оценивали активность заболевания с расчётом индекса по шкале DAS-28 перед каждым введением препарата. Использовали онлайн-калькулятор усечённой шкалы DAS-28, представленной на сайте [www.dawn.com](http://www.dawn.com), с включением в расчёт значения показателей СРБ и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Интерпретация полученных индексов DAS-28 проводилась по следующим градациям: значение  $>5,1$  – высокая активность заболевания, от 3,2 до 5,1 – умеренная, от 2,6 до 3,2 – низкая,  $<2,6$  – ремиссия. Усечённая шкала расчёта индекса DAS-28 предлагает вариантное использование как показателей СОЭ, так и СРБ. В нашей работе мы использовали оба этих показателя.

Статистические расчёты проводились в программе STATISTICA 10.0 параметрическими и непараметрическими методами с учётом типа распределения данных.

## Результаты и обсуждение

Нами проанализированы стаж болезни (составлял у различных пациентов от 2 до 30 лет) и клиническая рентгенологическая стадия (РС) РА до начала терапии с использованием ТЦЗ. При этом наблюдалось следующее соотношение: первую РС имели 6 пациентов (10%), вторую – 26 (46%), третью – 20 (35%), четвертую – 5 (9%).

Стаж болезни достоверно различался в группах пациентов с различными РС болезни (Kruskal-Wallis test,  $p=0,00001$ ) (рис. 1). Причём, ожидаемо, стаж болезни у пациентов с 1 РС был достоверно меньше, чем у пациентов с 3 ( $p=0,0005$ ) и 4 ( $p=0,006$ ) РС, а у пациентов со 2 РС – меньше, чем с 3 РС ( $p=0,00001$ ) (рис. 1). При этом наблюдалась статистически значимая прямая корреляция РС со стажем болезни ( $R=0,8$ ).

Обнаружена связь РС болезни с активностью РА. Так исходная активность заболевания по показателю DAS-28 по СОЭ была статистически

меньше у пациентов с 1 РС, по сравнению с пациентами, имеющими 3 РС ( $p=0,03$ ).

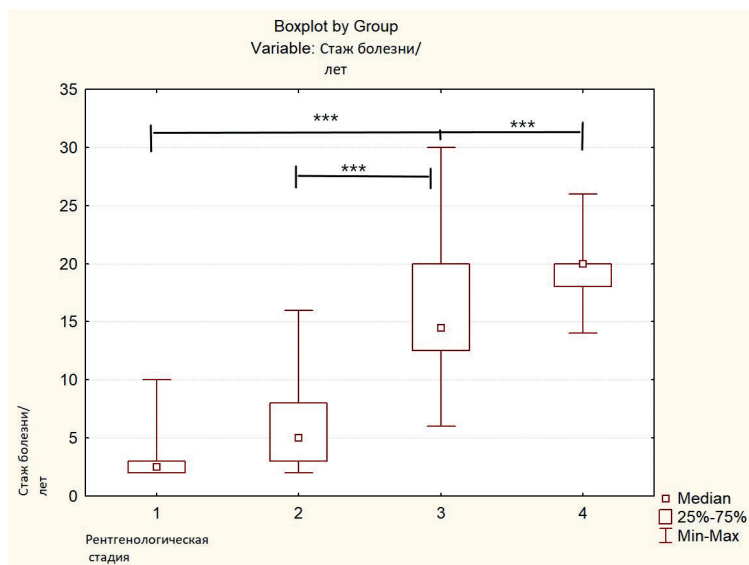
До начала терапии ТЦЗ у 80% пациентов отмечалась высокая и у 20% умеренная активность заболевания, рассчитанная по шкале DAS-28 с учётом значения СРБ или 91% и 9% соответственно по значению СОЭ. Среднее значение индекса DAS-28 составило 5,86 и 6,11 по СРБ или СОЭ соответственно, что указывает на высокую активность заболевания (табл. 1).

В таблице 1 представлена динамика активности заболевания до в/в введения ТЦЗ (DAS 0), а также в процессе лечения после первой (DAS 1), второй (DAS 2), третьей (DAS 3), четвёртой (DAS 4) и пятой (DAS 5) инъекций пре-

парата. Добавление ТЦЗ к базисной терапии пациентов с РА вызывало уменьшение активности заболевания. Полученные результаты для удобства представлены в процентном формате (табл. 1).

Уже после 1 инъекции ТЦЗ доля пациентов с высокой степенью активности по шкале DAS-28 снизилась в среднем с 85% до 25% ( $p<0,001$ ), а после 4 инъекции ТЦЗ – до 0%. На различных этапах терапии доля пациентов с умеренной активностью составила от 32 до 50%, часть пациентов перешли в группу с низкой активностью заболевания – от 5 до 44% (табл. 1).

После курса в 5 инъекций ТЦЗ среднее значение активности по данным СРБ уменьшилось на



**Рис. 1.** Динамика рентгенологической стадии у пациентов с ревматоидным артритом при увеличении стажа болезни

Примечание: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ .

**Таблица 1.** Динамика активности ревматоидного артрита по DAS-28 при применении тоцилизумаба

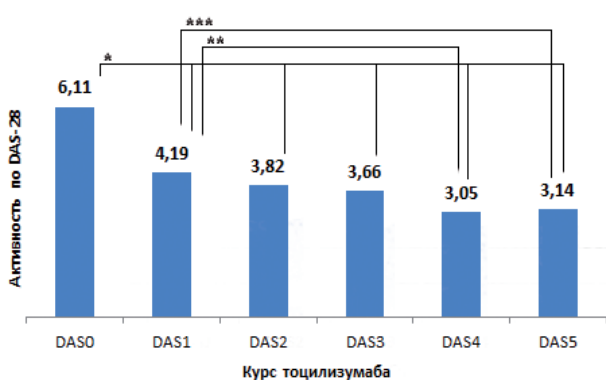
Инъекции	Средняя активность по DAS-28	% пациентов с высокой активностью	% пациентов с умеренной активностью	% пациентов с низкой активностью	% пациентов в ремиссии
DAS 0 СРБ	5,86	80	20	–	–
DAS 0 СОЭ	6,11	91	9	–	–
DAS 1 СРБ	4,17	24	52	24	–
DAS 1 СОЭ	4,19	26	52	22	–
DAS 2 СРБ	3,86	10	66	12	12
DAS 2 СОЭ	3,82	12	64	5	19
DAS 3 СРБ	3,66	24	40	12	24
DAS 3 СОЭ	3,66	20	32	24	24
DAS 4 СРБ	3,24	–	44,4	44,4	11,1
DAS 4 СОЭ	3,05	–	33,3	22,2	44,4
DAS 5 СРБ	3,38	–	50	12,5	37,5
DAS 5 СОЭ	3,14	–	50	12,5	37,5

2,53 и составило 3,38, что соотносится с умеренной активностью заболевания. Значения DAS-28 по СОЭ уменьшились на 2,97 и равнялись 3,14, что соотносится с низкой активностью заболевания (табл. 1).

Клинико-лабораторная ремиссия наступила у 12% испытуемых после 2-й инъекции ТЦЗ (минимальная активность по шкале DAS-28 с учётом СРБ) и у 19% по СОЭ, у 24% после 3-й инъекции по СОЭ и СРБ. Наибольшее увеличение случаев ремиссии наблюдалось после 4 инъекции ТЦЗ – у 44% ( $p=0,0274$ ) (минимальная активность по шкале DAS-28 с учётом СОЭ). 5 инъекция ТЦЗ привела к клинико-лабораторной ремиссии у 37,5% пациентов по СОЭ и СРБ.

С учётом показателя СОЭ, исходная средняя активность РА составляла 6,11 (высокая) до введения и достоверно уменьшилась до 4,19 (умеренная) после первой инъекции ТЦЗ ( $p=0,02$ ). Вторая инъекция снизила активность заболевания до средних значений по выборке до 3,82 (умеренная). Значение активности заболевания после третьей инъекции составило 3,66 (умеренная). Четвёртая и пятая инъекция ТЦЗ позволила добиться низкой степени активности согласно шкале DAS-28 – 3,05 и 3,14 соответственно. Таким образом, каждая инъекция вызвала достоверное снижение значений DAS-28 по СОЭ по сравнению с исходной активностью заболевания ( $p<0,05$ ).

Достоверное снижение активности РА продолжилось после 4 и 5 инъекции препарата. Обнаружена статистически подтверждённая разница между значениями активности DAS 1 (4,19) и DAS 4 (3,05) ( $p=0,01$ ), а также DAS 1 (4,19) и DAS 5 (3,14) ( $p=0,00001$ ) (рис. 2).



**Рис. 2. Средняя активность ревматоидного артрита по показателю DAS-28 с учётом СОЭ при последовательном введении тоцилизумаба**

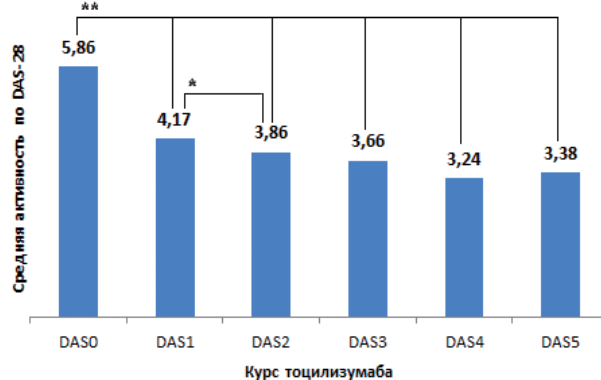
Примечание: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,01$ ; \*\*\* –  $p<0,001$ .

При использовании значений СРБ для расчёта активности РА по DAS-28 были получены следующие результаты. До начала терапии ТЦЗ все участники имели высокую активность РА (5,86). Первая инъекция ТЦЗ достоверно снизила активность до умеренной (4,17) ( $p<0,001$ ). После второй инъекции средняя активность снизилась до 3,86 ( $p<0,001$ ) по сравнению с исходной, что соотносится с низкой степенью активности. Средние значения активности по DAS-28 достоверно снижались по отношению к исходному введению ТЦЗ и составили после третьей инъекции – 3,66 ( $p<0,001$ ), после четвёртой – 3,24 ( $p<0,001$ ) и после пятой – 3,38 ( $p<0,001$ ), что соответствовало низкой активности РА. Сравнение полученных значений показало также достоверную разницу средней активности РА между DAS 1 и DAS 2 ( $p=0,04$ ) (рис. 3).

Клинически 100% пациентов отмечали уменьшение степени выраженности боли, утренней скованности и припухания суставов, снижалось также количество задействованных суставов и число потребляемых НПВП.

За время проведения лечения ни один пациент не сообщал о каких-либо видах непереносимости препарата, лабораторные анализы также были в пределах нормы.

Мы не обнаружили убедительной статистической зависимости эффективности курса терапии от принадлежности к полу. В обеих гендерных группах наблюдалось поэтапное снижение активности по DAS-28 после каждой последующей инъекции. Не обнаружено также различий РС и стажа болезни у пациентов женского и мужского пола ( $p>0,05$ ).



**Рис. 3. Средняя активность ревматоидного артрита по показателю DAS-28 с учётом СРБ при последовательном введении тоцилизумаба**

Примечание: \* –  $p<0,05$ ; \*\* –  $p<0,001$ .

## Выводы

1. Обнаружено, что у пациентов с начальными рентгенологическими изменениями суставов активность ревматоидного артрита (DAS-28 по СОЭ) была меньше по сравнению с пациентами с третьей рентгенологической стадией ( $p=0,03$ ). Рентгенологическая картина ревматоидного артрита достоверно ухудшалась при увеличении стажа болезни ( $R=0,8$ ).
2. Установлена высокая клиническая эффективность и безопасность применения терапии тоцилизумабом у пациентов с исходно

высокой и умеренной степенью активности ревматоидного артрита. У всех пациентов наблюдалось достоверное снижение активности заболевания по шкале DAS-28 (по СРБ и СОЭ) после инъекций тоцилизумаба по сравнению с исходной степенью активности ( $p<0,05$ ).

3. Клинико-лабораторная ремиссия (DAS-28 по СОЭ) наступила у 12% испытуемых после 2-й инъекции тоцилизумаба, у 44% – после 4 инъекции, что достоверно чаще по сравнению со 2 введением препарата ( $p=0,0274$ ), у 37,5% – после 5 инъекции.

## Литература

1. Насонов Е.Л., Станислав М.Л., Мазуров В.И. и др. Долгосрочная безопасность и эффективность препарата тоцилизумаб у пациентов с ранним ревматоидным артритом умеренной и высокой активности (результаты многоцентрового расширенного клинического исследования III фазы ml28124). Научно-практическая ревматология. 2018; №3: 280-285.
2. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4):880. Published 2020 Apr 3. doi:10.3390/cells9040880
3. Paccaly AJ, Kovalenko P, Parrino J, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous Sarilumab and Intravenous Tocilizumab Following Single-Dose Administration in Patients With Active Rheumatoid Arthritis on Stable Methotrexate. *J Clin Pharmacol*. 2021 Jan;61(1):90-104. doi: 10.1002/jcph.1703. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32726514; PMCID: PMC7754484.
4. Biggioggero M, Crotti C, Becciolini A, et al. Tocilizumab in the treatment of rheumatoid arthritis: an evidence-based review and patient selection. *Drug design, development and therapy*. 2018;13:57-70. doi:10.2147/DDDT.S150580
5. McInnes I, Buckley C, Isaacs J. Cytokines in rheumatoid arthritis – shaping the immunological landscape. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):63-68.
6. Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):473-516.
7. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-2038.
8. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(7):1108-1123.
9. Aletaha D, Kerschbaumer A, Kastrati K, et al. Consensus statement on blocking interleukin-6 receptor and interleukin-6 in inflammatory conditions: An update. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(6):773-787.
10. Kondo M, Yamada H. Drug survival rates of biological disease-modifying antirheumatic drugs and Janus kinase-inhibitor therapy in 801 rheumatoid arthritis patients: A 14-year retrospective study from a rheumatology clinic in Japan. *Mod Rheumatol*. 2019;29(6): 928-935.

## Сведения об авторах

Ребковец Дарья Александровна – врач-терапевт приемного отделения УЗ «Пинская центральная больница», ул. Первомайская, 191. E-mail: rebkov589@gmail.com.  
Лозюк Олег Сергеевич – врач-ревматолог первой категории, заведующий отделением ревматологии УЗ «Пинская центральная больница», ул. Первомайская, 191. E-mail: loz71@tut.by.

Аляхнович Наталья Сергеевна – к.м.н., доцент, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК Витебского государственного ордена Дружбы народов медицинского университета. 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27. E-mail: alyahnovich@bk.ru.

Поступила 12.07.2023.