

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ПРОТИВОКОРЕВЫХ АНТИТЕЛ У СОТРУДНИКОВ СТАЦИОНАРА ЗА ПЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД

Власова Л. Д.¹

¹ ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации.

DYNAMICS OF MEASLES ANTIBODIES IN HOSPITAL STAFF OVER A FIVE-YEAR PERIOD

Vlasova L. D. ^a

^a Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation; Clinics of Samara State Medical University.

Резюме

Введение. В последние годы во всем мире значительно повысилась заболеваемость корью. Вирус кори передается аэрозольным путем и имеет высокую контагиозность. Особую опасность представляют медицинские работники, инфицированные корью, так как они могут способствовать внутрибольничному распространению инфекции. В то же время медицинский персонал находится в группе риска по контакту с пациентами и биологическим материалом, который может быть заражен корью.

Цель – изучить динамику изменения содержания противокоревых антител у медицинских работников за пятилетний период.

Материалы и методы. Была проведена статистическая обработка результатов твердофазного иммуноферментного анализа сыворотки крови 272 медицинских сотрудников Клиник Самарского государственного медицинского университета в возрасте от 22 до 62 лет с помощью программы StatTech v. 4.1.2. Обследуемые были разделены на две возрастные группы: от 22 до 44 лет, от 45 до 62 лет (средний возраст – 43 года). На первом этапе исследования в 2018 году был оценен базовый уровень специфических противокоревых IgG. Лица, продемонстрировавшие отрицательный и сомнительный результат, подверглись подчищающей иммунизации. На втором этапе исследования в 2023 году повторно оценивался уровень специфических антител.

Результаты. В обеих возрастных группах за пятилетний период выросла средняя концентрация IgG в результате ревакцинации 2018 года (0,49 МЕ/мл в 2023 г. против 0,20 МЕ/мл в 2018 г.). В 2018 году не удалось выявить статистически значимых различий между возрастными группами. К 2023 году концентрация антител среди лиц старше 45 лет оказалась выше. В группе без подчищающей иммунизации за 5 лет наблюдалась тенденция к снижению средних значений антител. Группа с подчищающей иммунизацией продемонстрировала появление положительных результатов и снижение доли отрицательных и сомнительных результатов.

Выводы. Несмотря на двукратное введение противокоревой вакцины в детстве, иммунитет к достижению взрослого возраста сохраняется не у всех. Подчищающая иммунизация 2018 года в целом оказалась достаточно эффективной. Влияние на формирование противокорьевого гуморального иммунитета могут оказывать индивидуальные особенности организма, а также новая коронавирусная инфекция. Для контроля над сохранением противокорьевого гуморального иммунитета необходим регулярный серомониторинг, особенно для лиц из групп риска, в том числе медицинских сотрудников.

Ключевые слова: Антитела, гуморальный иммунитет, корь, вакцинация, ревакцинация, лимфопения.

Abstract

Introduction. The incidence of measles has increased significantly worldwide in recent years. Measles virus is transmitted by aerosol and is highly contagious. Health care workers infected with measles are particularly at risk, as they may contribute to the hospital-acquired spread of infection. At the same time, medical personnel are at risk for contact with patients and biological material that may be infected with measles.

The study objective - to study the dynamics of the content of anti-measles antibodies in health care workers over a five-year period.

Materials and methods. Statistical processing of the results of enzyme-linked immunosorbent assay of blood serum of 272 health care workers of Clinics of Samara State Medical University aged from 22 to 62 years using StatTech v. 4.1.2. program was performed. The health care workers were divided into two age groups: from 22 to 44 years, from 45 to 62 years (average age 43 years). At the first stage of the study in 2018, the baseline level of specific anti-measles IgG was assessed. Individuals who demonstrated negative and questionable results were subjected to cleansing immunization. In the second stage of the study, specific antibody levels were re-assessed in 2023.

Results. In both age groups, the average IgG concentration increased over the five-year period as a result of the 2018 revaccination (0.49 IU in 2023 vs. 0.20 IU in 2018). No statistically significant differences between age groups could be detected in 2018. By 2023, antibody concentrations were higher among those over 45 years of age. In the group without cleansing immunization, there was a decreasing trend in antibody values over the 5 years. The group with cleansing immunization showed an increase in positive results and a decrease in the proportion of negative and questionable results.

Conclusion. Despite double injection of the anti-measles vaccine in childhood, not everyone is immune by adulthood. The 2018 cleansing immunization was generally quite effective. Individual characteristics of the organism, as well as a new coronavirus infection, may influence the formation of measles humoral immunity. Regular seromonitoring is necessary to monitor the maintenance of anti-measles humoral immunity, especially for those at risk, including health care workers.

Keywords: Antibodies, humoral immunity, measles, vaccination, revaccination, lymphopenia.

1 Введение

В последние годы в мире наблюдается резкий рост заболеваемости корью. Индекс контагиозности данной инфекции составляет более 90%. Человеческая популяция имеет абсолютную восприимчивость к вирусу кори [7]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), только в 2018 году около 140 тысяч человек погибло от кори по всему миру [3]. Глобальная смертность от кори увеличилась почти на 50% в сравнении с 2016 годом [11]. В России ситуация с заболеваемостью корью также остается напряженной. В 2023 году с января по сентябрь было зарегистрировано более 7 тысяч случаев заражения более чем в 44 регионах, что в 288 раз больше, чем в 2022 году. Основную часть инфицированных составили дети до 14 лет [4].

Своевременная и повсеместная вакцинация против кори способна обеспечить формирование популяционного иммунитета и привести к значительному снижению распространенности данного инфекционного заболевания, а в перспективе – его полной ликвидации. В центре внимания также находятся снижение и предотвращение детской смертности от кори, что является целью вакцинальных кампаний. Однако в период пандемии COVID-19 вынужденно снизился эпидемиологический контроль за случаями кори. В 2020 году из-за перераспределения медицинских ресурсов на борьбу с новой коронавирусной инфекцией в 23 государствах были перенесены запланированные вакцинальные кампании, во многих странах нарушались схемы и объемы вакцинации [5]. Существенно уменьшился охват иммунизацией первой дозой вакцины против кори. Только 70% детей получили вторую дозу, что является недостаточным для защиты населения.

Согласно Национальному календарю профилактических прививок Министерства здравоохранения Российской Федерации вакцинация против кори проводится дважды: в 12 месяцев и 6 лет. Необходимость в дополнительной вакцинации существует у контактных лиц из очагов заболевания вне зависимости от возраста, которые не были привиты ранее и не переболели корью, а также не имеют сведений о вакцинации либо были однократно привиты после 6 лет. Особая схема ревакцинации против кори во взрослом возрасте существует для лиц из групп риска, к которым относятся медицинские работники. Введение дополнительных доз противокоревой вакцины при недостаточном уровне специфических антител им показана в период с 36 до 55 лет [8].

Медицинские работники составляют группу риска по контакту с пациентами и биологическим материалом, в том числе зараженными вирусом кори. При недостаточном уровне гуморального противокорьевого иммунитета медицинский персонал лечебно-профилактических учреждений имеет большой риск инфицирования от зараженных пациентов. В свою очередь, сотрудники, инфицированные корью, представляют опасность для наиболее уязвимых контингентов (лица с иммуносупрессией, беременные женщины, дети), так как могут способствовать внутрибольничному распространению кори.

Целью данной работы являлось изучение пятилетней динамики содержания противокоревых антител у медицинских сотрудников многопрофильного стационара.

Определение иммуноглобулинов класса G (IgG) к вирусу кори проводили у 272 сотрудников многопрофильного стационара в возрасте от 22 до 62 лет (средний возраст – 43 года) двукратно – в 2018 и 2023 годах, отобранных методом случайной выборки. Все лица до 55 лет, принявшие участие в исследовании, имели документальные сведения о как минимум двукратной вакцинации против кори. Лица старше 55 лет не имели документально подтвержденных сведений о вакцинации или перенесенной коревой инфекции. Определение противокоревых IgG проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора реагентов ВектоКорь-IgG (АО «Вектор-Бест», Россия). Согласно инструкции производителя образец сыворотки крови считается отрицательным, если концентрация IgG к вирусу кори в нем $\leq 0,12$ МЕ/мл; неопределенным - если концентрация IgG находится в диапазоне 0,12-0,18 МЕ/мл; положительным - если концентрация антител составляет $\geq 0,18$ МЕ/мл.

На первом этапе исследования в 2018 году проводилась оценка базового состояния противокоревого гуморального иммунитета. На основании полученных лабораторных данных сотрудникам, имеющим сомнительный или отрицательный результат, была проведена ревакцинация против кори (132 человека) с использованием живой коревой культуральной вакцины (производитель – АО НПО «Микроген», Россия). На втором этапе исследования в 2023 году было проведено повторное определение противокоревых IgG.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы StatTech v. 4.1.2 (разработчик - ООО "Статтех", Россия). Оценка дисперсии данных проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Поскольку данные имели отличное от нормального распределение, описательная статистика была представлена медианами и квартилями. При сравнении качественных показателей в связанных выборках использовался тест МакНемара. При сравнении количественных - критерий Уилкоксона. Сравнение количественных показателей в несвязанных выборках проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проведенный анализ показал, что за пятилетний период уровень АТ (антител) значимо изменился: к 2023 году этот показатель вырос (0,49 МЕ/мл в 2023 г. против 0,20 МЕ/мл в 2018 г.).

Статистически значимо выросло количество лиц с положительным результатом и снизилось количество лиц с сомнительным или отрицательным результатом. Несмотря на имеющиеся сведения о ранее проведенной вакцинопрофилактике, положительный результат в 2023 году наблюдался не у всех обследуемых (таблица 1). Увеличение доли лиц с положительным результатом на противокоревые IgG и увеличение уровня данных антител в

2023 году, вероятно, объясняется проведением подчищающей иммунизации в 2018 году.

Обследуемые согласно классификации ВОЗ были поделены на две возрастные группы: с 22 до 44 лет – молодые, с 45 до 62 лет – средний возраст [2]. За пятилетний период в обеих возрастных группах произошло увеличение уровня противокоревых антител (таблица 2). При этом в 2018 не удалось выявить статистически значимых различий между возрастными группами ($p = 0,112$). Напротив, в 2023 году были установлены существенные различия между возрастными группами – уровень антител среди лиц старше 44 лет оказалась выше, чем у лиц молодого возраста (0,65 и 0,45 МЕ/мл соответственно, $p < 0,001$). Это объясняется тем, что лица из второй группы в силу возраста контактировали с большим количеством антигенов, в том числе, возможно, с вирусом кори, что обуславливает более высокую иммунологическую реактивность их организма и более интенсивную выработку антител плазматическими клетками.

Далее мы рассмотрели изменения содержания противокоревых IgG в зависимости от перенесенной подчищающей иммунизации. В группе лиц без вакцинации не удалось выявить статистически значимых изменений при сравнении концентраций противокоревых антител ($p = 0,107$), хотя отмечена тенденция к снижению средних значений (таблица 3).

Что касается качественной интерпретации результатов, в ходе анализа в данной группе были установлены статистически значимые изменения ($p=0,038$). Отмечено снижение доли лиц с положительным результатом на 4,6% (96,4% - положительный, 1,4% - сомнительный, 2,2% - отрицательный результат в 2023 г. против 100% положительного результата в 2018 г.).

Анализ группы с подчищающей иммунизацией продемонстрировал появление положительных результатов (80,3%) и снижение доли отрицательных и сомнительных результатов, но не их полное исчезновение (13,6% - отрицательный, 6,1% - сомнительный результат в 2023 г. против 84,8% - отрицательный, 15,2% - сомнительный результат в 2023 г.). Таким образом, имели место первичные и вторичные вакцинальные неудачи.

Первичные вакцинальные неудачи могут быть вызваны нестандартностью отдельных производственных серий вакцины или ее частичной инаktivацией при нарушении правил хранения и транспортировки, а также такими характеристиками индивида, как наличие сопутствующих заболеваний, пол, возраст, раса. К причинам первичных вакцинальных неудач относятся перинатальные факторы (гестационный возраст, вес при рождении, способ кормления), микробиота, существовавший ранее иммунитет, прием лекарственных препаратов, состояние окружающей среды, употребление алкоголя, курение, режим сна, особенности питания и генетические причины. Иммунный ответ зависит, как правило, от сочетания этих факторов. Вторичные вакцинальные неудачи определяются балансом синтеза и распада антител, который во многом зависит от активности плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулины [6].

Результаты анализа группы с подчищающей иммунизацией в 2018 году свидетельствуют о том, что новая коронавирусная инфекция, которая вызывается вирусом SARS-CoV-2 и которой могли быть переболеть медицинские сотрудники, способна оказывать влияние на формирование и сохранение гуморального иммунитета, приводя к лимфопении. Лимфопения обуславливает понижение образования антител, что наряду с возможными вакцинальными неудачами может быть причиной отсутствия положительного результата у 19,7% медицинских работников, иммунизированных в 2018 году. Так, исследование, проведенное О. Игнатьевым и соавторами, показало, что клинические симптомы новой коронавирусной инфекции сохраняются в течение нескольких месяцев после выздоровления и проявляются в виде лимфопении, нейтрофилии и изменении соотношения лимфоцитов и нейтрофилов [10].

В 2020-2021 гг. Бородулина Е. А. и соавторы обследовали 73 человека, среди которых у 31 пациента было поражение легких $\leq 30\%$ по причине коронавирусной инфекции; 42 человека, не инфицированные SARS-CoV-2, составили группу сравнения. Результаты исследования показали, что до начала терапии у 34,4% лиц с поражением легких $\leq 30\%$ по данным компьютерной томографии наблюдалась лимфопения ($<1,1 \times 10^9$ кл./л). В сравнении со здоровыми лицами у пациентов с COVID-19 относительный и абсолютный уровни лимфоцитов были понижены на 23% и 26,3% соответственно [1].

Sarna J.S. и соавторы обнаружили, что из 79 случаев COVID-19 (средний возраст обследованных составил 46,05 лет) лимфопения имела место в 16,5%, у пяти человек была тяжелая форма ($<0,5 \times 10^9$ кл./л) [12].

Несмотря на двукратное введение противокоревой вакцины в детстве, иммунитет к достижению взрослого возраста сохраняется не всегда. После ревакцинации в 2018 году к 2023 году остались лица с недостаточным уровнем противокоревого гуморального иммунитета, однако в целом иммунизация оказалась достаточно эффективной. Значительное влияние на формирование противокоревого иммунитета оказывают индивидуальные особенности организма, которые могут привести к возможным как первичным, так и вторичным вакцинальным неудачам, а также коронавирусная инфекция, приводящая к лимфопении. Для контроля над сохранением противокоревого гуморального иммунитета необходимо проводить регулярный серомониторинг во взрослом возрасте (особенно лицам, относящимся к группе риска) для решения вопроса о необходимости ревакцинации.

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Процентное соотношение результатов ИФА в 2018 и 2023 г.
Table 1. Percentage of ELISA results in 2018 and 2023.

	2018	2023
положительный positive	51,5%	88,6%
сомнительный questionable	7,4%	3,7%
отрицательный negative	41,4%	7,7%

Таблица 2. Результаты проведенного анализа динамики изменения концентрации противокоревых АТ в зависимости от возрастной группы.
Table 2. The results of the analysis of the dynamics of the change in the concentration of anti-measles antibodies depending on the age group.

Возрастная группа Age group	Этапы наблюдения Stages of observation				p
	2018		2023		
	Me	Q1–Q3	Me	Q1–Q3	
до 45 лет under 45 years (n=174)	0,20	0,05 – 0,60	0,45	0,26 – 0,69	< 0,001*
45 лет и старше 45 years and older (n=98)	0,21	0,05 – 1,79	0,65	0,35 – 1,79	< 0,001*
p	0,112		< 0,001*		–

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

* – differences are statistically significant ($p < 0,05$)

Таблица 3. Результаты в зависимости от наличия подчищающей иммунизации в 2018.

Table 3. Results according to the availability of cleansing immunization in 2018.

Подчищающая иммунизация Cleansing immunization 2018	Этапы наблюдения Stages of observation				p
	2018		2023		
	Me	Q ₁ – Q ₃	Me	Q ₁ – Q ₃	
Проведена Carried out (n=132)	0,05	0,01 – 0,10	0,37	0,22 – 0,58	< 0,001*
Не проведена Not carried out (n=140)	0,73	0,41 – 1,83	0,66	0,41 – 1,58	0,107

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Власова Любовь Денисовна, студент 3 курса Института профилактической медицины Самарского государственного медицинского университета;

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации;

адрес: Самарская область, г. Самара, ул. Ново-Вокзальная, д. 227, кв. 15,
443084

телефон: 8(937)649-77-15;

e-mail: ldv555555@gmail.com

Vlasova Lyubov Denisovna, 3rd year student of the Institute of Preventive Medicine, Samara State Medical University;

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University”, Ministry of Health of the Russian Federation;

address: Novo-Vokzalnaya str., 227, apartment 15, Samara, Samara region, 443084;

telephone: 8(937)649-77-15;

e-mail: ldv555555@gmail.com

Блок 3. Метаданные статьи

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ПРОТИВОКОРЕВЫХ АНТИТЕЛ У
СОТРУДНИКОВ СТАЦИОНАРА ЗА ПЯТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД
DYNAMICS OF MEASLES ANTIBODIES IN HOSPITAL STAFF OVER A
FIVE-YEAR PERIOD

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:
ДИНАМИКА ПРОТИВОКОРЕВЫХ IGG ЗА 5 ЛЕТ

DYNAMICS OF MEASLES IGG OVER 5 YEARS

Ключевые слова: Антитела, гуморальный иммунитет, корь, вакцинация, ревакцинация, лимфопения.

Keywords: Antibodies, humoral immunity, measles, vaccination, revaccination, lymphopenia.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 3,

Количество рисунков – 0.

18.09.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1	Бородулина Е.А., Васнева Ж.П., Вдоушкина Е.С., Бородулин Б.Е., Поваляева Л.В. Особенности показателей клеточного иммунитета периферической крови у пациентов с поражением лёгких до 30 % при COVID-19. Acta biomedica scientifica. – 2023. – Т.8, №4. – С.101-108.	Borodulina E.A., Vasneva Zh.P., Vdoushkina E.S., Borodulin B.E., Povalyaeva L.V. Features of peripheral blood cellular immunity parameters in patients with lung damage up to 30 % in COVID-19 Acta biomedica scientifica, 2023, Vol.8, no.4, pp.101-108.	URL: https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-pokazateley-kletochnogo-immuniteta-perifericheskoy-krovi-u-patsientov-s-porazheniem-lyogkih-do-30-pri-covid-19 . [Doi:10.29413/ABS.2023-8.4.1.]
2	Возрастная классификация по ВОЗ. Доступно по: https://glavkniga.ru/forum/topic/6904 . Ссылка активна на 18 сентября 2024.		https://glavkniga.ru/forum/topic/6904 .
3	Данные по заболеваемости корью в мире по ВОЗ. Доступно по: https://www.who.int/ru/news/item/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide . Ссылка активна на 18 сентября 2024.		https://www.who.int/ru/news/item/05-12-2019-more-than-140-000-die-from-measles-as-cases-surge-worldwide
4	Данные по заболеваемости корью в России с января по сентябрь 2023 https://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost		https://www.rospotrebnadzor.ru/deyatelnost/epi-demiological-surveillance/?ELEMENT_ID=24402

	nost/epidemiological-surveillance/?ELEMENT_ID=24402		
5	Данные по кампании по вакцинации против кори в мире по ВОЗ. Доступно по: https://www.who.int/ru/news/item/10-11-2021-global-progress-against-measles-threatened-amidst-covid-19-pandemic . Ссылка активна на 18 сентября 2024.		https://www.who.int/ru/news/item/10-11-2021-global-progress-against-measles-threatened-amidst-covid-19-pandemic
6	Ерещенко А.А. Лабораторный мониторинг эффективности поствакцинального противокоревых иммунного ответа // Медицинская иммунология. – 2020. – Т.22, №3. – С.563-568. DOI: 10.15789/1563-0625-LMO-1876.	Ereschenko A.A. Laboratory monitoring of the effectiveness of postvaccinal anti-korean immune response <i>Medical Immunology</i> , 2020, Vol.22, no.3, pp.563-568.	https://cyberleninka.ru/article/n/laboratornyy-monitoring-effektivnosti-postvaktsinalnogo-protivokorevogo-immunnogo-otveta . [DOI: 10.15789/1563-0625-LMO-1876.]
7	Ерещенко А.А., Гусякова О.А., Гильмиярова Ф.Н., Сонис А.Г., Неняйкин С.С. Лабораторный мониторинг формирования поствакцинального гуморального иммунитета к вирусу кори // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2019. – Т.3, №2. – С.87-90.	Ereshchenko A.A., Gussyakova O.A., Gilmiyarova F.N., Sonis A.G., Nenyaykin S.S. Laboratory monitoring of postvaccine humoral immunity to measles virus <i>Immunopathology, allergology, infectology</i> , 2019, Vol.3, no.2, pp.87-90.	https://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=960 [DOI: 10.14427/jipai.2019.3.87]

8	Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 г. N 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок". Доступно по: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331 . Ссылка активна на 18 сентября 2024.		https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=410331 .
9	Семененко Т.А., Ноздрачева А.В. Анализ и перспективы развития эпидемической ситуации по кори в условиях пандемии COVID-19 // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. Т.20, №5. – С. 21-31.	Semenenko T.A., Nozdracheva A.V. Analysis and prospects for the development of the epidemic situation of measles in the pandemic COVID-19 <i>Epidemiology and Vaccine Prophylaxis</i> , 2021, Vol.20, no.5, pp.21-31.	https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-21-31
10	Ignatyev O, Panyita O, Prutiian T, Kostromin P. Haematological changes in sailors who had COVID-19. Int Marit Health, 2022, Vol.73, no.4, pp.178-180. PMID: 36583404.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36583404/ [Doi: 10.5603/IMH.2022.0031.]

11	Patel MK, Goodson JL, Alexander JP Jr, Kretsinger K, Sodha SV, Steulet C, Gacic-Dobo M, Rota PA, McFarland J, Menning L, Mulders MN, Crowcroft NS. Progress Toward Regional Measles Elimination – Worldwide, 2000–2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep., 2020, Vol.69, no.45, pp.1700-1705. PMID: 33180759; PMCID: PMC7660667.	-	https://doi: 10.15585/mmwr.mm6945a6. [Doi: 10.15585/mmwr.mm6945a6.]
12	Sarna JS, Shafat M, Shafi A, Kour H, Sahaf B, Shafi A. Hematological Profile with Peripheral Blood Smear Morphology of Admitted COVID-19 Infected Patients: A Study at a COVID Dedicated Hospital in Kashmir. J Assoc Physicians India, 2022, Vol.70, no.12, pp.11-12. PMID: 37355968.	-	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37355968/ [Doi: 10.5005/japi-11001-0149.]