

GEORGIAN MEDICAL NEWS

ISSN 1512-0112

NO 1 (358) Январь 2025

ТБИЛИСИ - NEW YORK



ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

Медицинские новости Грузии
საქართველოს სამედიცინო სიახლენი

GEORGIAN MEDICAL NEWS

Monthly Georgia-US joint scientific journal published both in electronic and paper formats of the Agency of Medical Information of the Georgian Association of Business Press.
Published since 1994. Distributed in NIS, EU and USA.

GMN: Georgian Medical News is peer-reviewed, published monthly journal committed to promoting the science and art of medicine and the betterment of public health, published by the GMN Editorial Board since 1994. GMN carries original scientific articles on medicine, biology and pharmacy, which are of experimental, theoretical and practical character; publishes original research, reviews, commentaries, editorials, essays, medical news, and correspondence in English and Russian.

GMN is indexed in MEDLINE, SCOPUS, PubMed and VINITI Russian Academy of Sciences. The full text content is available through EBSCO databases.

GMN: Медицинские новости Грузии - ежемесячный рецензируемый научный журнал, издаётся Редакционной коллегией с 1994 года на русском и английском языках в целях поддержки медицинской науки и улучшения здравоохранения. В журнале публикуются оригинальные научные статьи в области медицины, биологии и фармации, статьи обзорного характера, научные сообщения, новости медицины и здравоохранения. Журнал индексируется в MEDLINE, отражён в базе данных SCOPUS, PubMed и ВИНТИ РАН. Полнотекстовые статьи журнала доступны через БД EBSCO.

GMN: Georgian Medical News – საქართველოს სამედიცინო სიახლენი – არის ყოველთვიური სამეცნიერო სამედიცინო რეცენზირებადი ჟურნალი, გამოიცემა 1994 წლიდან, წარმოადგენს სარედაქციო კოლეგიისა და აშშ-ის მეცნიერების, განათლების, ინდუსტრიის, ხელოვნებისა და ბუნებისმეტყველების საერთაშორისო აკადემიის ერთობლივ გამოცემას. GMN-ში რუსულ და ინგლისურ ენებზე ქვეყნდება ექსპერიმენტული, თეორიული და პრაქტიკული ხასიათის ორიგინალური სამეცნიერო სტატიები მედიცინის, ბიოლოგიისა და ფარმაციის სფეროში, მიმოხილვითი ხასიათის სტატიები.

ჟურნალი ინდექსირებულია MEDLINE-ის საერთაშორისო სისტემაში, ასახულია SCOPUS-ის, PubMed-ის და ВИНТИ РАН-ის მონაცემთა ბაზებში. სტატიების სრული ტექსტი ხელმისაწვდომია EBSCO-ს მონაცემთა ბაზებშიდან.

WEBSITE

www.geomednews.com

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ!

При направлении статьи в редакцию необходимо соблюдать следующие правила:

1. Статья должна быть представлена в двух экземплярах, на русском или английском языках, напечатанная через **полтора интервала на одной стороне стандартного листа с шириной левого поля в три сантиметра**. Используемый компьютерный шрифт для текста на русском и английском языках - **Times New Roman (Кириллица)**, для текста на грузинском языке следует использовать **AcadNusx**. Размер шрифта - **12**. К рукописи, напечатанной на компьютере, должен быть приложен CD со статьей.

2. Размер статьи должен быть не менее десяти и не более двадцати страниц машинописи, включая указатель литературы и резюме на английском, русском и грузинском языках.

3. В статье должны быть освещены актуальность данного материала, методы и результаты исследования и их обсуждение.

При представлении в печать научных экспериментальных работ авторы должны указывать вид и количество экспериментальных животных, применявшиеся методы обезболивания и усыпления (в ходе острых опытов).

4. К статье должны быть приложены краткое (на полстраницы) резюме на английском, русском и грузинском языках (включающее следующие разделы: цель исследования, материал и методы, результаты и заключение) и список ключевых слов (key words).

5. Таблицы необходимо представлять в печатной форме. Фотокопии не принимаются. **Все цифровые, итоговые и процентные данные в таблицах должны соответствовать таковым в тексте статьи**. Таблицы и графики должны быть озаглавлены.

6. Фотографии должны быть контрастными, фотокопии с рентгенограмм - в позитивном изображении. Рисунки, чертежи и диаграммы следует озаглавить, пронумеровать и вставить в соответствующее место текста **в tiff формате**.

В подписях к микрофотографиям следует указывать степень увеличения через окуляр или объектив и метод окраски или импрегнации срезов.

7. Фамилии отечественных авторов приводятся в оригинальной транскрипции.

8. При оформлении и направлении статей в журнал МНГ просим авторов соблюдать правила, изложенные в «Единых требованиях к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», принятых Международным комитетом редакторов медицинских журналов - <http://www.spinesurgery.ru/files/publish.pdf> и http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html В конце каждой оригинальной статьи приводится библиографический список. В список литературы включаются все материалы, на которые имеются ссылки в тексте. Список составляется в алфавитном порядке и нумеруется. Литературный источник приводится на языке оригинала. В списке литературы сначала приводятся работы, написанные знаками грузинского алфавита, затем кириллицей и латиницей. Ссылки на цитируемые работы в тексте статьи даются в квадратных скобках в виде номера, соответствующего номеру данной работы в списке литературы. Большинство цитированных источников должны быть за последние 5-7 лет.

9. Для получения права на публикацию статья должна иметь от руководителя работы или учреждения визу и сопроводительное отношение, написанные или напечатанные на бланке и заверенные подписью и печатью.

10. В конце статьи должны быть подписи всех авторов, полностью приведены их фамилии, имена и отчества, указаны служебный и домашний номера телефонов и адреса или иные координаты. Количество авторов (соавторов) не должно превышать пяти человек.

11. Редакция оставляет за собой право сокращать и исправлять статьи. Корректуре авторам не высылаются, вся работа и сверка проводится по авторскому оригиналу.

12. Недопустимо направление в редакцию работ, представленных к печати в иных издательствах или опубликованных в других изданиях.

При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются.

REQUIREMENTS

Please note, materials submitted to the Editorial Office Staff are supposed to meet the following requirements:

1. Articles must be provided with a double copy, in English or Russian languages and typed or computer-printed on a single side of standard typing paper, with the left margin of 3 centimeters width, and 1.5 spacing between the lines, typeface - **Times New Roman (Cyrillic)**, print size - 12 (referring to Georgian and Russian materials). With computer-printed texts please enclose a CD carrying the same file titled with Latin symbols.

2. Size of the article, including index and resume in English, Russian and Georgian languages must be at least 10 pages and not exceed the limit of 20 pages of typed or computer-printed text.

3. Submitted material must include a coverage of a topical subject, research methods, results, and review.

Authors of the scientific-research works must indicate the number of experimental biological species drawn in, list the employed methods of anesthetization and soporific means used during acute tests.

4. Articles must have a short (half page) abstract in English, Russian and Georgian (including the following sections: aim of study, material and methods, results and conclusions) and a list of key words.

5. Tables must be presented in an original typed or computer-printed form, instead of a photocopied version. **Numbers, totals, percentile data on the tables must coincide with those in the texts of the articles.** Tables and graphs must be headed.

6. Photographs are required to be contrasted and must be submitted with doubles. Please number each photograph with a pencil on its back, indicate author's name, title of the article (short version), and mark out its top and bottom parts. Drawings must be accurate, drafts and diagrams drawn in Indian ink (or black ink). Photocopies of the X-ray photographs must be presented in a positive image in **tiff format**.

Accurately numbered subtitles for each illustration must be listed on a separate sheet of paper. In the subtitles for the microphotographs please indicate the ocular and objective lens magnification power, method of coloring or impregnation of the microscopic sections (preparations).

7. Please indicate last names, first and middle initials of the native authors, present names and initials of the foreign authors in the transcription of the original language, enclose in parenthesis corresponding number under which the author is listed in the reference materials.

8. Please follow guidance offered to authors by The International Committee of Medical Journal Editors guidance in its Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals publication available online at: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html
http://www.icmje.org/urm_full.pdf

In GMN style for each work cited in the text, a bibliographic reference is given, and this is located at the end of the article under the title "References". All references cited in the text must be listed. The list of references should be arranged alphabetically and then numbered. References are numbered in the text [numbers in square brackets] and in the reference list and numbers are repeated throughout the text as needed. The bibliographic description is given in the language of publication (citations in Georgian script are followed by Cyrillic and Latin).

9. To obtain the rights of publication articles must be accompanied by a visa from the project instructor or the establishment, where the work has been performed, and a reference letter, both written or typed on a special signed form, certified by a stamp or a seal.

10. Articles must be signed by all of the authors at the end, and they must be provided with a list of full names, office and home phone numbers and addresses or other non-office locations where the authors could be reached. The number of the authors (co-authors) must not exceed the limit of 5 people.

11. Editorial Staff reserves the rights to cut down in size and correct the articles. Proof-sheets are not sent out to the authors. The entire editorial and collation work is performed according to the author's original text.

12. Sending in the works that have already been assigned to the press by other Editorial Staffs or have been printed by other publishers is not permissible.

**Articles that Fail to Meet the Aforementioned
Requirements are not Assigned to be Reviewed.**

ავტორთა საქურაღებოლ!

რედაქციაში სტატიის წარმოდგენისას საჭიროა დაიცვათ შემდეგი წესები:

1. სტატია უნდა წარმოადგინოთ 2 ცალად, რუსულ ან ინგლისურ ენებზე დაბეჭდილი სტანდარტული ფურცლის 1 გვერდზე, 3 სმ სიგანის მარცხენა ველისა და სტრიქონებს შორის 1,5 ინტერვალის დაცვით. გამოყენებული კომპიუტერული შრიფტი რუსულ და ინგლისურენოვან ტექსტებში - **Times New Roman (Кириллица)**, ხოლო ქართულენოვან ტექსტში საჭიროა გამოვიყენოთ **AcadNusx**. შრიფტის ზომა – 12. სტატიას თან უნდა ახლდეს CD სტატიით.

2. სტატიის მოცულობა არ უნდა შეადგენდეს 10 გვერდზე ნაკლებს და 20 გვერდზე მეტს ლიტერატურის სიის და რეზიუმეების (ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე) ჩათვლით.

3. სტატიაში საჭიროა გაშუქდეს: საკითხის აქტუალობა; კვლევის მიზანი; საკვლევი მასალა და გამოყენებული მეთოდები; მიღებული შედეგები და მათი განსჯა. ექსპერიმენტული ხასიათის სტატიების წარმოდგენისას ავტორებმა უნდა მიუთითონ საექსპერიმენტო ცხოველების სახეობა და რაოდენობა; გაუტკივარებისა და დაძინების მეთოდები (მწვავე ცდების პირობებში).

4. სტატიას თან უნდა ახლდეს რეზიუმე ინგლისურ, რუსულ და ქართულ ენებზე არანაკლებ ნახევარი გვერდის მოცულობისა (სათაურის, ავტორების, დაწესებულების მითითებით და უნდა შეიცავდეს შემდეგ განყოფილებებს: მიზანი, მასალა და მეთოდები, შედეგები და დასკვნები; ტექსტუალური ნაწილი არ უნდა იყოს 15 სტრიქონზე ნაკლები) და საკვანძო სიტყვების ჩამონათვალი (key words).

5. ცხრილები საჭიროა წარმოადგინოთ ნაბეჭდი სახით. ყველა ციფრული, შემაჯამებელი და პროცენტული მონაცემები უნდა შეესაბამებოდეს ტექსტში მოყვანილს.

6. ფოტოსურათები უნდა იყოს კონტრასტული; სურათები, ნახაზები, დიაგრამები - დასათაურებული, დანომრილი და სათანადო ადგილას ჩასმული. რენტგენოგრამების ფოტოასლები წარმოადგინეთ პოზიტიური გამოსახულებით **tiff** ფორმატში. მიკროფოტოსურათების წარწერებში საჭიროა მიუთითოთ ოკულარის ან ობიექტივის საშუალებით გადიდების ხარისხი, ანათალების შედეგის ან იმპრეგნაციის მეთოდი და აღნიშნოთ სურათის ზედა და ქვედა ნაწილები.

7. სამამულო ავტორების გვარები სტატიაში აღინიშნება ინიციალების თანდართვით, უცხოურისა – უცხოური ტრანსკრიპციით.

8. სტატიას თან უნდა ახლდეს ავტორის მიერ გამოყენებული სამამულო და უცხოური შრომების ბიბლიოგრაფიული სია (ბოლო 5-8 წლის სიღრმით). ანბანური წყობით წარმოდგენილ ბიბლიოგრაფიულ სიაში მიუთითეთ ჯერ სამამულო, შემდეგ უცხოელი ავტორები (გვარი, ინიციალები, სტატიის სათაური, ჟურნალის დასახელება, გამოცემის ადგილი, წელი, ჟურნალის №, პირველი და ბოლო გვერდები). მონოგრაფიის შემთხვევაში მიუთითეთ გამოცემის წელი, ადგილი და გვერდების საერთო რაოდენობა. ტექსტში კვადრატულ ფხიხლებში უნდა მიუთითოთ ავტორის შესაბამისი N ლიტერატურის სიის მიხედვით. მიზანშეწონილია, რომ ციტირებული წყაროების უმეტესი ნაწილი იყოს 5-6 წლის სიღრმის.

9. სტატიას თან უნდა ახლდეს: ა) დაწესებულების ან სამეცნიერო ხელმძღვანელის წარდგინება, დამოწმებული ხელმოწერითა და ბეჭდით; ბ) დარგის სპეციალისტის დამოწმებული რეცენზია, რომელშიც მითითებული იქნება საკითხის აქტუალობა, მასალის საკმაობა, მეთოდის სანდოობა, შედეგების სამეცნიერო-პრაქტიკული მნიშვნელობა.

10. სტატიის ბოლოს საჭიროა ყველა ავტორის ხელმოწერა, რომელთა რაოდენობა არ უნდა აღემატებოდეს 5-ს.

11. რედაქცია იტოვებს უფლებას შეასწოროს სტატია. ტექსტზე მუშაობა და შეჯერება ხდება საავტორო ორიგინალის მიხედვით.

12. დაუშვებელია რედაქციაში ისეთი სტატიის წარდგენა, რომელიც დასაბეჭდად წარდგენილი იყო სხვა რედაქციაში ან გამოქვეყნებული იყო სხვა გამოცემებში.

აღნიშნული წესების დარღვევის შემთხვევაში სტატიები არ განიხილება.

Larisa Melia, Revaz Sulukhia, Natia Jojua, Tinatin Gognadze, Nino Davidova.

PRETERM BIRTH PREVENTION IN MULTIFETAL PREGNANCIES: A RETROSPECTIVE STUDY ON CERVICAL PESSARY EFFICACY.....6-10

Ketevan Tsanava, Lali Khurtsia, Elene Shengelia, Gvantsa Qvariani, Luka Dangadze.

DIAGNOSTIC CHALLENGE: COEXISTING MULTIPLE MYELOMA AND EXTRAMEDULLARY PLASMACYTOMA WITH RENAL AND HEPATIC INVOLVEMENT.....11-14

Alghamdi Thamer, Khallufah Ahmed, Alghamdi Adel, Mohammed Al Shareef, Alzahrani Alaa, Alzahrani Faisal, Alghamdi Khader, Alghamdi Anmar.

PREVALENCE, PATTERN, RISK FACTORS, AND MANAGEMENT OF ABDOMINAL AND INGUINAL HERNIAS IN KING FAHAD HOSPITAL AT AL-BAHA CITY, SAUDI ARABIA 2024.....15-21

Samsonia M.D, Kandelaki M.A, Giorgadze T.A.

TRANSMISSION OF RABIES VIRUS THROUGH A CONTACT LENS CONTAMINATED WITH SALIVA FROM AN INFECTED DOG (CASEREPORT).....22-25

M.K. Osmnina, N.S. Podchernyaeva, V. A. Seraya, S.K. Kurbanova, O.V. Batureva, S.N. Chebusheva, O. V. Shpionkova, A.V. Polyanskaya, A.A. Skakodub, N.K. Ziskina.

EFFICACY AND TOLERABILITY OF JANUS KINASE INHIBITOR TOFACITINIB IN JUVENILE LINEAR SCLERODERMA. CASE SERIES OF 5 PATIENTS.....26-30

Huda Saif Al Dhaheri, Mohammad Fareed Khan.

OCULAR MANIFESTATIONS IN A PATIENT WITH HIDRADENITIS SUPPURATIVA: A CASE STUDY.....31-34

Hawar Sardar Hassan, Ahmed J. Allami, Duha Emad Taha, Hany Akeel Al-Hussaniy.

BETTER DIAGNOSIS OF STROKE USING DIFFERENT B-VALUES IN MAGNETIC RESONANCE IMAGING.....35-39

Tchernev G, Broshtilova V3, Kordeva S.

INNOVATIONS IN DERMATOLOGIC SURGERY AND MELANOMA PATHOGENESIS: FROM THE PERSONALISED SURGERY TO THE CONCEPT OF GENOMIC MAPPING/ TARGETING VIA NITROSAMINES IN DRUGS: SPOTLIGHT ON CONTAMINATION OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS (ACES) AND ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKERS (ARBS).....40-46

Yu.V. Boldyreva, I.A. Lebedev, E.V. Zakharchuk, E.A. Babakin, I.A. Aptekar.

CONGENITAL HYPOTHYROIDISM: FROM THEORY TO PRACTICE- A CLINICAL CASE.....47-49

Zana Lila, Sokol Krasniqi, Afrim Gjelij, Jacques Veronneau.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ENAMEL SURFACE WEAR INDUCED BY TWO CONCENTRATIONS OF ZIRCONIA PARTICLE TOOTHPASTE UNDER TWO ELECTRIC TOOTHBRUSHING MODALITIES.....50-56

Rebecca Mills, Mohammad Zain Sohail, Hammad Sadique, Oliver Adebayo, Kanatheepan Shanmuganathan, Georgios Mamarelis, Shahanoor Ali, Ahmed Sanalla, Frank Acquaah, Abid Ali, Sadhin Subhash.

VALID AND INFORMED CONSENT IN ORTHOPAEDIC SURGERY: A MULTICENTRE, REGIONAL SERVICE EVALUATION OF CURRENT UK PRACTICE.....57-69

George Shaburishvili, Nikoloz Shaburishvili, Solomon Zeikidze.

PROPORTION OF HEART FAILURE PATIENTS RECEIVING GUIDELINE RECOMMENDED DOSES OF BETA BLOCKERS IN GEORGIA: A STUDY ON TITRATION AND TOLERABILITY.....70-77

Chaima Jemai, Haifa Zaibi, Tesnim Farhat, Nesrine Dhieb, Achwak Mehrez, Mouna Djebbi, Zohra Hadj Ali, Yosra Htira, Faika Ben Mami.

STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN ASTHMA, WEIGHT STATUS AND NUTRITIONAL INTAKE: RESULTS OF A TUNISIAN PILOTSURVEY.....78-85

Robizon Tsiklauri, Tamar Jankhoteli, Maiko Chokheli, Ani Khachidze, Lela Kazarashvili, Nino Chkhaberidze, Ketevan Kavtaradze, Emzari Chachua, Mariam Vardoshvili.

HEALTH RISK-FACTORS ASSOCIATED WITH LEAD EXPOSURE IN THE KVEMO KARTLI REGION OF GEORGIA.....86-94

Najafbayli N.V.

SEMANTICS AND DYNAMICS OF HEADACHE IN PATIENTS WITH CHIARI MALFORMATION TYPE I AFTER DECOMPRESSION SURGERY: EXPERIENCE FROM AZERBAIJAN.....95-100

Hussamaldin Mohamed, Abdelmushin Abdelgadir, Ashraf Ismail, Osman Elsadig, Kiran Gopinath, Mosab Omer, Ayman Alfeel, Elryah. I. Ali, Mohamed M. Almaki, Ammar Abdelmola, Hussam Ali Osman, Huda Al-Obaidi, Abdelgadir Elamin Eltom, Marwan Ismail.

EXPLORING THE ROLE OF C-REACTIVE PROTEIN IN PREECLAMPSIA AMONG HYPERTENSIVE PREGNANT WOMEN....101-105

Tamar Shervashidze, Rusudan Kvanchakhadze, David abuladze, Liana Jashi, Miranda Shervashidze, Ilona Sakvarelidze, Manana Makharadze, Iamze Taboridze.

THE IMPACT OF BARIATRIC SURGERY ON TYPE 2 DIABETES MELLITUS REMISSION IN THE GEORGIAN POPULATION.....106-112

Wilfredo Chaviano-de la Paz, Dayani Arteaga-Guerra, Luis Enrique Remedios Carbonell, Raikel Fardales Rodriguez, Maidelis Prieto-Guerra, Michel Guillermo-Segredo, Maikel Santos-Medina, Geovedys Martinez-Garcia, Miguel Alejandro Rodríguez-Ramos. TEN-YEAR TRENDS IN REVASCULARIZATION, IN-HOSPITAL TREATMENTS, AND OUTCOMES IN PATIENTS WITH STEMI.....	113-120
Kubaevskaya D. M, Olennikov P. A, Ishmaev S. A, Balakireva E. V, Labazanov D. U, Boguslavets S. L, Beskadarov V. I, Zhidkov S. A, Budeykina I. N, Komolov D. A. FORMATION OF ARTIFICIAL BURNS IN WISTAR RATS TO EVALUATE THE EFFECTS OF DIFFERENT DRUGS.....	121-122
Tatiana V. Kirichenko, Irina Yu. Yudina, Maria V. Lukina, Tatiana B. Andrushchishina, Natalia V. Elizova, Alexander M. Markin, Yuliya V. Markina. IMMUNE RESPONSE OF CULTURED MONOCYTES OF ATHEROSCLEROTIC PATIENTS RECEIVING STATIN THERAPY.....	123-128
Yurko K.V, Chekhovska G.S, Gradil G.I, Katsapov D.V, Merkulova N.F, Mohylenets O.I, Bodnia I.P, Burma Ya.I, Tsyko O.V, Onikiienko O.L, Gargin V.V. DIAGNOSTIC MANAGEMENT OF PATIENTS WITH ONYCHOMYCOSES.....	129-133
Alyaa Abdulameer, Marwa Abdulzahra, Zainb Adel hashim. VARIATION OF ASTIGMATISM BETWEEN TEMPORAL AND SUPERIOR APPROACH IN PHACO SURGERY.....	134-137
Encarnación David Velásquez-Pasapera, Sofia Romero-Mederos, Jose Antonio Paredes-Arrascue. INTEROPERABILITY IN PERUVIAN BLOOD BANKS: PERCEPTION AND CHALLENGES FOR THE IMPLEMENTATION OF AN INTEGRATED INFORMATION SYSTEM.....	138-142
Tchernev G, Broshtilova V, Kordeva S. POLYPHARMACY, DRUG RELATED NITROSAMINE CONTAMINATION (BISOPROLOL/ PROPAFENONE) AND THE LINK TO LICHEN PLANUS/ SUBSEQUENT DEVELOPMENT OF KERATINOCYTE AND MUCOSAL CANCER/ ORAL LEUKOPLAKIA: PRESENTATION OF THE FIRST CASE AND UPDATE ON THE NEW PATHOGENETIC VISION.....	143-150
Ayhan Verit, Fatma Ferda Verit. “SCREAM” OF CYSTOLITHOTOMY IN HISTORY OF ART: PATIENT PERSPECTIVE.....	151-153
M.A. Rustamzade, N.M. Amiraliyev, K.N. Amiraliyev. EFFICIENT RECONSTRUCTION METHOD SELECTION IN LOWER LIP CANCER.....	154-157
Chaima Jemai, Radhouane Gharbi, Hajer Kandara, Ines Kammoun, Manel Jemel, Olfá Berriche, Faten Mahjoub, Henda Jamoussi. OBESITY AND THYROID FUNCTION IN OBESE WOMEN: A PILOT STUDY.....	158-162
Nazaryan R.S, Sosonna L.O, Iskorostenska O.V, Storozheva M.V, Fomenko Yu.V, Heranin S.I, Ohurtsov O.S, Nikonov A.Yu, Alekseeva V.V. ANATOMICAL FEATURES OF THE OSTIOMEATAL COMPLEX AND THEIR IMPACT ON COMPLICATIONS IN DENTAL IMPLANTATION.....	163-167

EFFICACY AND TOLERABILITY OF JANUS KINASE INHIBITOR TOFACITINIB IN JUVENILE LINEAR SCLERODERMA. CASE SERIES OF 5 PATIENTS

M.K. Osmolina¹, N.S. Podchernyaeva¹, V. A. Seraya¹, S.K. Kurbanova², O.V. Batureva¹, S.N. Chebusheva¹, O. V. Shpitionkova¹, A.V. Polyanskaya¹, A.A. Skakodub¹, N.K. Ziskina¹.

¹Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia.

²Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Russia.

Abstract.

Aim: To analyze the efficacy of the Janus kinase inhibitor tofacitinib (TF) in children with linear form of juvenile localized scleroderma (JLSL).

Materials and methods: 5 patients with JLSL were treated with TF, we evaluated the efficacy of therapy retrospectively.

Results: The mean disease duration prior to TF therapy was high at 71 months. All patients did not respond well to glucocorticosteroid (Glu) and methotrexate (MTX) therapy, two did not respond to combination therapy of Glu, MTX, mycophenolate mofetil (MFM), which prompted the initiation of TF therapy. All patients received TF in combination with MFM or MTX or GCS. The mean duration of TF therapy was 12.8 ± 1.78 months. From 3 to 6 months of TF therapy, we observed positive changes in scleroderma skin and joint involvement. The positive results continued to increase up to the 12th month of treatment, as evidenced by the reduction of the mLoSSI and LoSDI indices. We decided to continue treatment for up to 18 months. The patients tolerated TF well, there were no serious infections, abnormalities in liver function.

Conclusion: Our case series showed a significant improvement in skin and joint damage after 12 months of TF therapy in resistant JLSL patients. Further experience with TF is needed to determine its place in the treatment of juvenile scleroderma.

Key words. Juvenile localized scleroderma, linear form, resistance to conventional immunosuppression, tofacitinib efficacy.

Introduction.

Juvenile scleroderma is a rheumatological disease. The disease occurs in two forms: juvenile systemic sclerosis (JSS) and juvenile localised sclerosis (JLS). JSS affects many internal organs and small vessels, with Raynaud's syndrome and digital ulcers. Although there is no visceral involvement, JLS can cause significant defects in the skin, joints and musculoskeletal system. As JLS is 4-10 times more common than JSS, JLS is more likely to result in disability in the rheumatic patient population [1,2]. The pathogenesis of scleroderma is complex and involves three basic pathways: vascular injury, immune dysfunction and connective tissue remodelling [3].

It is now known that the release of various soluble mediators, including endothelin-1, chemokines and growth factors, increased expression of adhesion molecules and platelet activation can lead to the recruitment and activation of immune inflammatory cells that secrete transforming growth factor- β , interleukins (ILs), autoantibodies and interferons (IFN). These new molecular mechanisms can be targeted with new specific drugs for the treatment of scleroderma, including the Janus kinase inhibitor tofacitinib.

It was not long ago, in 1957, that Alick Isaacs and Jean Lindenmann described a small protein which they named "interferon" in their search for viral interference processes [4]. Andrew Wilks and colleagues in Australia identified two putative protein tyrosine kinases (JAK1, JAK2) by polymerase chain reaction [5]. To date, more than 50 cytokines and growth factors have been identified in the JAK/STAT pathway, including hormones, IFNs, ILs and colony-stimulating factors [6].

The JAK/STAT signalling pathway is activated in scleroderma patients, and STAT locus variants have been shown to be strongly associated with SS. Activation of the IFN-I response has been shown to correlate with disease activity in systemic sclerosis. JAK/STAT signalling has been shown to play a critical role in the pathogenesis of SS [7,8].

In 2012, Clara Dees published that JAK2 inhibitors have been shown to inhibit the fibrotic pathway in mouse models of systemic sclerosis and suggested their use in the therapy of patients with SS [9]. This was later demonstrated [10-12] for TF in models of systemic sclerosis. In 2025, TANK-binding kinase (TBK) and JAK were identified as pathways of activation of fibroblasts and keratinocytes by IFN I in SS skin biopsy specimens, and TF inhibited them in vitro [13]. The preclinical studies have stimulated numerous trials of JAK inhibitors in patients with SSc and morphea, which have shown promising results in the treatment of morphea and cutaneous fibrosis in SS [14,15]. A meta-analysis by Clothilde Moriana (2022) [16] included 57 adult patients with SS, 47 patients received TF, 12 received baricitinib, and a significant cutaneous response was reported in 88% of patients. In patients with interstitial lung disease, 28/29 patients had no progression of ILD during follow-up in a retrospective study [17]. TF therapy was compared in 9 SS patients with interstitial lung fibrosis (ILD) with 35 patients on immunosuppressive therapy. A 6-month, 2-centre, double-blind, randomised placebo trial of TF in diffuse SS by Khanna [18] showed safety and efficacy trends in favour of TF over placebo, including Rodnan skin score. There are several studies on the efficacy of TF in morphea, scleroderma arthropathy and scleromyositis [19-24].

The encouraging results of TF in scleroderma prompted us to use the drug ourselves. We have experience with TF in 5 children with JS and would like to share this with others.

Aim of the study. Retrospective analysis of the efficacy and tolerability of TF therapy in 5 JS patients.

Materials and Methods.

A retrospective analysis of the efficacy and tolerability of TF in 5 patients with linear form of JLS was performed. The diagnosis of linear JLS of the trunk and extremities was made according to the preliminary classification of JLS [25].

We used standard physical examination, general blood analysis, blood, biochemistry on demand, ultrasound examination, X-ray, MRI on demand. Immunological tests for antinuclear factor, rheumatoid factor, antitopoisomerase 1 and anticentromere antibodies. For skin manifestations, we determine the modified Localised Scleroderma Skin Severity Index (mLoSSI), Localised Scleroderma Damage Index (LoSDI) [26].

We initiated TF in patients with severe and prolonged cases of linear JLS. Patients with JLS had linear variety of JLS with widespread indurative and fibrotic skin of the whole extremity - hand or leg, one girl had hemiscleroderma of the trunk with involvement of upper and lower extremities. Two patients had both right and left limbs affected. They had multiple contractures of large and small joints due to fibrotic changes in the periarticular tissues. There was no immunological disease activity and no evidence of internal organ involvement in our patients at the start of TF therapy. Disease duration before TF therapy was rather long, ranging from 14 to 156 months ($M=71.2\pm 27.9$; $Me=48$).

All patients in our case study received an immunosuppressive regimen with TF as a second treatment option because initial immunosuppressive therapy was not effective. The first line immunosuppressive therapy was so called conventional-methotrexate (MTX) or mycophenolate mophetil with glucocorticosteroids (Glu), or as monotherapy. This treatment plan is admitted by the majority of pediatric rheumatologists [27].

Initial immunosuppressive therapy in JLS patients varied. Two children received a combination of Glu 0.5 mg/kg for 8 weeks, then tapered and reduced to 0.2 mg/kg and MTX 15 mg/m² week, later MFM was added to MTX, but the combination of two cytostatics over 12 months did not reduce disease activity. Two other JLS patients received mono MTX therapy 15 mg/m² weekly for 12 months without significant effect, in another patient first line therapy was Glu (0.5 mg/kg/daily 8 weeks/then tapered) and MFM. The TF regimen in all cases included either Glu or a cytostatic (MTX, MFM) along with TF. The mean duration of TF therapy was 12.8 ± 1.78 months

Results and Discussion.

Therapeutic regimen with TF was effective in all treated patients, despite longer duration of disease, mean and median duration of disease were 71 and 48 months, respectively. The mean duration of FT therapy was 12.8 ± 1.78 months.

The first positive changes in the condition of the skin and joints were observed 3 months after the start of FT therapy. After 4-6 months of therapy, we've seen the disappearance of pink and purple colouring of the skin at the periphery of the lesion, decrease in the intensity of induration, softening of the skin and increased joint mobility in the affected joints (Figures 1 and 2). The positive results continued until the 12th month of treatment. The improvement was driven by a reduction in the index of mLoSSI and LoSDI (Table 1).

All patients tolerated TF well, there were no serious infections, liver function abnormalities, even in the boy with concurrent Alajil syndrome and in the girl with latent tuberculosis infection who had received tuberculosis chemoprophylaxis for three months before the prescription of immunosuppressants. All the



Figure 2. A. Patient before TF therapy-intensive induration, fibrosis, pink erythematous changes of the skin. B. Patient after TF therapy – atrophy of left leg, superficial atrophy and hyperpigmentation of the skin.

children had chickenpox before scleroderma, and we did not vaccinate them against it.

As this is our first experience with TF and the therapy is well tolerated, we have decided to continue the therapy at the same dose for up to 18 months, after which we will decide whether to discontinue one of the drugs.

Our results are consistent with promising results obtained by others using TF in JLS. First of all, the study by Jun-Chi Tang [28] deserves a lot of attention because skin biopsies of plaques were histologically examined in 1 child with JLS before and after TF therapy and 1 before TF therapy. These children

Table 1. Patient's characteristics.

pt	Sex\ age	Age of disease debut (years)	Initial therapy	Disease duration before TF therapy (months)	TF regimen	mLoSSI\ LoSDI before TF	mLoSSI\ LoSDI after TF
1	F\16	8	<i>Glu</i> (0,5 mg\k\daily 8 weeks + <i>MTX</i> (15 mg\ m ² weekly + <i>MFM</i> (600mg/m ² twice daily)	96	<i>MFM</i> (600mg/m ² twice daily) + <i>TF</i> 10mg daily 13 mo	18\10	2\4
2	F\14	5	<i>Glu</i> (0,5 mg\k\daily 8 weeks + <i>MTX</i> (15 mg\ m ² weekly) + <i>MFM</i> (600mg/m ² twice daily)	156	<i>MFM</i> (600mg/m ² twice daily)+ <i>TF</i> (10 mg daily) 12 mo	31\16	24\16
3	M\9	5	<i>Glu</i> (0,5 mg\k\daily 8 weeks) + <i>MFM</i> (600mg/m ² twice daily)	42	<i>Glu</i> (0.2 mg\k daily + <i>TF</i> (mg daily) -18 mo	8\4	2\1
4	F\7	4	<i>MTX</i> (15 mg\ m ² weekly)	48	<i>Glu</i> (0.2 mg\k daily + <i>TF</i> (5 mg daily) 13 mo	12\4	8\1
5	F\9	8	<i>MTX</i> (15 mg\ m ² weekly)	14	<i>MTX</i> (15 mg\ m ² weekly)+ <i>TF</i> (5 mg daily) 8 mo	13\6	1\3

Glu - glucocorticosteroids, *MFM*- mycophenolate mophetil, *MTX*- methotrexate, *mLoSSI* - modified Localized Scleroderma Skin Severity Index, *LoSDI* - Localized Scleroderma Damage Index.

were previously resistant to methotrexate (MTX) therapy. In both cases, the skin improved markedly, the sclerosis resolved, and post-treatment biopsy specimens showed reduced collagen bundle size and collagen fibres in the lower dermis. Further pathology and immunofluorescence staining suggested that regulation of myofibroblast activity and collagen synthesis may underlie these effects. A similar case of histological regression of resistant morphea in 53 elderly women on TF therapy is reported in the literature [29].

Later, in 2024, Lara Colussi [30] reported three new cases of successful use of tofacitinib in children. A 13-year-old girl with diffuse JSS, skin, lung and heart fibrosis, and digital ulcers had an anaphylactic reaction to the first infusion of rituximab; TF in combination with glucocorticosteroids (Glu) and mycophenolate mofetil (MFM) significantly improved her condition and was stopped after 2 years of therapy. In other cases, an 11-year-old girl with rapidly progressive linear scleroderma and another with linear scleroderma of the face were successfully treated with a combination of TF, Glu and MTX. What is important to us is that although the cases described are in juvenile scleroderma patients who are resistant to TF, they have tolerated it well.

The results of the local application of JAK inhibitor Delgocitinib in a child with morphea [31] are promising, because topical use of JAK inhibitor is not associated with systemic adverse effects as serious infections, increases in lipid levels, cancers, cardiovascular events [32,33].

There are certain limitations in the interpretation of the results of our observations, since TF was used in combination with cytostatic drugs, we had no opportunity to evaluate the dynamics of histological changes in the skin. Nevertheless, a significant reduction of indurative and fibrotic changes in the lesions, elimination of local activity of the skin process was undoubtedly recorded against the background of TF therapy.

As previous treatment with the same immunosuppressants had

maintained disease activity, it is possible to consider the influence of TF on the pathological process. It is striking how much the fibrotic processes in the skin have decreased in a girl with a long duration of disease (96 months) on TF therapy (Figure 2). Paediatric rheumatologists are now using biologics in resistant cases of JLS [34]. TF is a relatively new and understudied drug in JLS. Its price is lower than that of biologics and its tablet form offers some convenience for use, especially in children. The reported cases of efficacy of TF therapy in patients with linear JLS resistant to combination therapy with Glu and 2 cytostatics are prompting new studies to define the indications for TF therapy.

Conclusion.

The presented cases of TF efficacy in resistant variants of LSLs, good tolerability of the drug encourage further study of the use of TF in juvenile scleroderma.

REFERENCES

- Peterson L.S, Nelson A.M, Su W.P, et al. The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted Country 1960-1993. *J. Rheumatol.* 1997;24:73-80.
- Herric A.L, Ennis H, Brushan M, et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010;62:213-8.
- Papara C, De Luca DA, Bieber K, et al. Morphea: the 2023 update. *Front Med.* 2023;10.
- Kameda H. JAK inhibitors □ overview. *Immunol Med.* 2023;46:108-111.
- Wilks A.F. Two putative protein-tyrosine kinases identified by application of the polymerase chain reaction *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989;86:1603-1607.
- Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6:402.
- Kose H, Simsek A, Kizmaz MA, et al. Interferons dominate damage and activity in juvenile scleroderma. *Mod Rheumatol.* 2024;34:1178-1184.

8. Lescoat A, Lelong M, Jeljeli M. Combined anti-fibrotic and anti-inflammatory properties of JAK-inhibitors on macrophages in vitro and in vivo: Perspectives for scleroderma-associated interstitial lung disease. *Biochem Pharmacol.* 2020;178:114103.
9. Dees C, Tomcik M, Palumbo-Zerr K. JAK-2 as a novel mediator of the profibrotic effects of transforming growth factor β in systemic sclerosis *Arthritis Rheum.* 2012;64:3006-3015.
10. Wang W, Bhattacharyya S, Marangoni RG. The JAK/STAT pathway is activated in systemic sclerosis and is effectively targeted by tofacitinib. *J Scleroderma Relat Disord.* 2020;5:40-50.
11. You H, Xu D, Hou Y, et al. Tofacitinib as a possible treatment for skin thickening in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:2472-2477.
12. Aung WW, Wang C, Xibei J. Immunomodulating role of the JAKs inhibitor tofacitinib in a mouse model of bleomycin-induced scleroderma. *J Dermatol Sci.* 2021;101:174-184.
13. Bryon J, Wasson CW, Koeppen K, et al. Systemic Sclerosis Dermal Fibroblast Exosomes Trigger Type 1 Interferon Responses in Keratinocytes via a TBK/JAK/STAT Signaling Axis. *Arthritis Rheumatol.* 2025;77:322-334.
14. McGaugh S, Kallis P, De Benedetto A. Janus kinase inhibitors for treatment of morphea and systemic sclerosis: A literature review.. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15437.
15. Rijal H, Bouadi N, Piguet V, et al. Treatment Outcomes of Scleroderma with Janus Kinase Inhibitors: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg.* 2024;28:489-490.
16. Moriana C, Moulinet T, Jaussaud R. JAK inhibitors and systemic sclerosis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2022;21:103168.
17. Junfei Z, Meihua G, Shuai Z. Retrospective comparative study of the efficacy of JAK inhibitor (tofacitinib) in the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol.* 2023;42:2823-2832.
18. Khanna D, Bush E, Nagaraja V, et al. Tofacitinib in early diffuse cutaneous systemic sclerosis—results of phase I/II investigator-initiated, double-blind randomized placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2019;71.
19. Komai T, Shoda H, Hanata N, et al. Tofacitinib rapidly ameliorated polyarthropathy in a patient with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol.* 2018;47:505-506.
20. Mv P, Maikap D, Padhan P. Successful Use of Tofacitinib in Scleroderma Arthropathy. *Mediterr J Rheumatol.* 2023;34:266-268.
21. Liu L, Zhan Y, Shi Y, et al. Bullous lichen sclerosus-generalized morphea overlap syndrome improved by tofacitinib. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15942.
22. Damsky W, Patel D, Garelli CJ, et al. Jak Inhibition Prevents Bleomycin-Induced Fibrosis in Mice and Is Effective in Patients with Morphea. *J Invest Dermatol.* 2020;140:1446-1449.e4.
23. Álvarez Troncoso J, Nuño González A, Martínez Robles E. Tofacitinib is an Effective Treatment for Refractory Scleromyositis Associated with Anti-PM/ScI. *Cureus.* 2023;15:e34125.
24. Russo G, Dumont S, Laffitte E. Successful therapy of refractory cutaneous morphea with tofacitinib. *Ital J Dermatol Venerol.* 2024;159:469-470.
25. Laxer R.M, Zulian F. Localized scleroderma *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:606-613.
26. Kelsey CE, Torok KS. The Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:214-20.
27. Li SC, Zheng R-J. Overview of Juvenile localized scleroderma and its management. *World J Pediatr.* 2020;16:5-18.
28. Tang JC, Zheng WY, Han GM, et al. Successful Treatment of Paediatric Morphea with Tofacitinib. *Acta Derm Venerol.* 2023;103:adv4805.
29. Scheinberg M, Sabbagh C, Ferreira S, et al. Full histological and clinical regression of morphea with tofacitinib. *Clin Rheumatol.* 2020;39:2827-2828.
30. Colussi L, Dagri A, Pastore S. Effect of the Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of juvenile scleroderma: A single-center experience. *Int J Rheum Dis.* 2024;27:e15295.
31. Yamamoto M, Nakajima K, Matsuda M, et al. Benefits of the Topical JAK Inhibitor Delgocitinib in a Patient with Pediatric Localized Scleroderma. *Pediatr Dermatol.* 2024. doi: 10.1111/pde.15844.
32. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022;386:316-326.
33. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:234-243.
34. Sener S, Batu ED. Use of biologic drug in the treatment of localized scleroderma and systemic sclerosis in children: A scoping review. *Semin Arthritis Rheum.* 2025;71:152634.

იანუს კინაზას ინჰიბიტორის ტოფაციტინიბის ეფექტურობა და ტოლერანტობა არასრულწლოვანთა ხაზოვან სკლეროდერმიაში. შემთხვევის სერია 5 პაციენტს მოიცავს

სამუშაოს მიზანი. იანუს კინაზას ინჰიბიტორის ტოფაციტინიბის (TF) ეფექტურობის ანალიზი არასრულწლოვანთა შეზღუდული სკლეროდერმიის (JLS) ხაზოვანი ფორმით მასალა და მეთოდები 5 ბავშვმა JLS-ით მიიღო TF თერაპიის ეფექტურობა და ტოლერანტობა რეტროსპექტულად შეფასებული.

შედეგები. დაავადების საშუალო ხანგრძლივობა TF თერაპიის დაწყებამდე იყო 71 თვე. ყველა პაციენტი კარგად არ უპასუხა GCS, MTX, მიკოფენოლატ მოფეტილის (MMF) კომბინირებულ თერაპიას, რამაც გამოიწვია TF თერაპიის დაწყება. ყველა პაციენტმა მიიღო TF კომბინაციაში MMF ან MTX ან GCS. FT თერაპიის საშუალო ხანგრძლივობა იყო $12,8 \pm 1,78$ თვე. FT თერაპიის მე-3 თვიდან ჩვენ აღვნიშნეთ დადებითი ცვლილებები კანისა და სახსრების დაზიანებებში.

FT თერაპიის მე-3 თვიდან ჩვენ აღვნიშნეთ დადებითი ცვლილებები კანისა და სახსრების დაზიანებებში. მკურნალობის ეფექტი გაიზარდა მკურნალობის მე-12 თვემდე, რაც გამოიხატა mLoSSI და LoSDI ინდექსების შემცირებით. გადაწყვიტეთ მკურნალობის გაგრძელება 18 თვემდე. პაციენტები კარგად მოითმენდნენ TF-ს და არ ჰქონდათ სერიოზული ინფექციური გართულებები ან ღვიძლის დისფუნქცია.

დასკვნა. ჩვენმა შემთხვევათა სერიამ აჩვენა კანისა და სახსრების მდგომარეობის მნიშვნელოვანი გაუმჯობესება TF თერაპიის 12 თვის შემდეგ პაციენტებში რეფრაქტორული JLS-ით. TF-ის გამოყენების გამოცდილების შემდგომი დაგროვება აუცილებელია ბავშვებში სკლეროდერმიის სამკურნალოდ პრეპარატის ადგილის დასადგენად.

საკვანძო სიტყვები: არასრულწლოვანთა ლოკალიზებული სკლეროდერმია, ხაზოვანი ფორმა, რეზისტენტობა ჩვეულებრივი იმუნოსუპრესიის მიმართ, ტოფაციტინიბის ეფექტურობა.

Эффективность и переносимость ингибитора янус-киназы тофацитиниба при ювенильной линейной

склеродермии. Серия случаев с участием 5 пациентов
М.К.Осминина, Н.С.Подчерняева, В.А.Серая,
С.Х. Курбанова, О.В.Батырева, О.В.Шпитонкова,
С.Н.Чебышева, А.В. Полянская, А.А.Скакодуб,
Н.К.Зискина

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Цель работы. Анализ эффективности применения ингибитора янус-киназ тофацитиниба(ТФ) при линейной форме ювенильной ограниченной склеродермии (ЮЛС)
Материал и методы 5 детей с ЮЛС получили терапию ТФ ретроспективно оценена эффективность и переносимость терапии.

Результаты. Средняя продолжительность заболевания до начала ТФ терапии составила 71 месяц. У всех пациентов не было хорошего эффекта на терапию ГКС и МТХ, двое не ответили на комбинированную терапию ГКС,МТХ,

микофенолата мофетил(МФМ), что побудило инициировать терапию ТФ. Все больные получали ТФ в сочетании с МФМ или МТХ или ГКС. Средняя продолжительность терапии ТФ составила $12,8 \pm 1,78$ месяца. Начиная с 3 месяца терапии ТФ мы отмечаем положительные изменения в поражении кожи и суставов. Эффект лечения нарастал до 12-го месяца лечения, что выражалось в снижении индексов mLoSSI и LoSDI. Мы решили продолжить лечение до 18 месяцев. Пациенты хорошо переносили ТФ, у них не было серьезных инфекционных осложнений, нарушений функции печени.

Заключение. Наша серия случаев показала значительное улучшение состояния кожи и суставов через 12 месяцев ТФ-терапии у пациентов с резистентным ЮЛС. Необходимо дальнейшее накопление опыта применения ТФ для определения места препарата в лечении склеродермии у детей

Ключевые слова ювенильная локализованная склеродермия, линейная форма, резистентность к обычной иммуносупрессии, эффективность тофацитиниба