



Стагниева И.В., Затуливетрова Д.О. ✉, Стагниева С.Д.
Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Эндотипы и фенотипы хронического аденоидита

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Стагниева И.В. – концепция и дизайн исследования; Стагниева И.В., Затуливетрова Д.О., Стагниева С.Д. – сбор и обработка материала, написание текста; Стагниева И.В. – редактирование.

Подана: 09.01.2024

Принята: 27.03.2024

Контакты: emuviz@yandex.ru

Резюме

Введение. Хронический аденоидит – заболевание, объединяющее несколько фенотипов патологии глотки и лимфоглоточного кольца, имеющих различия в этиологии и патогенезе. Сочетание этиологических факторов на фоне индивидуальных особенностей иммунного ответа организма, в том числе при иммунной недостаточности, способствует гипертрофии глоточной миндалины.

Цель. Выявить эндотипы хронического аденоидита.

Материалы и методы. В группу исследования включены 215 детей с хроническим аденоидитом и гипертрофией глоточной миндалины в возрасте от 3 до 15 лет. Всем пациентам проведены полное клиническое обследование и аденотомия. Уровень маркеров IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 α , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- β 1, IFN- γ , TNF- α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Для определения эндотип-фенотипических ассоциаций был проведен анализ сопряжения между эндотипами и клиническими симптомами заболевания. Для сравнения был использован критерий хи-квадрат.

Результаты. Методом кластерного анализа было выделено 4 кластера, различающихся по структуре показателей. По паттерну изменений маркеров в каждом кластере были определены 4 эндотипа и 2 смешанных субэндотипа хронического аденоидита. Th-17-эндотип с «бактериальным» фенотипом характеризовался высоким уровнем IL-17 α , IL-22, IL-1 β , IL-6 и IL-8; Th1-эндотип с «вирусным» фенотипом – высоким уровнем IFN- γ и TNF- α . Маркером Treg-эндотипа, ассоциированного с гипертрофией лимфокольца глотки, стал TGF- β 1. Th-2-эндотип с «аллергическим» фенотипом характеризовался высоким уровнем IL-5, IL-17 α , IL-22, IL-33 на фоне резкого снижения уровня IL-35.

Заключение. Оптимизированный алгоритм диагностики с использованием молекулярных маркеров для определения эндотипов хронического аденоидита существенно улучшает возможности определения типа иммунного ответа у конкретного пациента и позволяет разработать персонализированный подход к лечению.

Ключевые слова: хронический аденоидит, гипертрофия аденоидов, эндотип, фенотип, диагностика

Irina V. Stagnieva, Daria O. Zatulivetrova ✉, Stanislav D. Stagniev
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Endotypes and Phenotypes of Chronic Adenoiditis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Irina V. Stagnieva – study concept and design; Irina V. Stagnieva, Daria O. Zatulivetrova, Stanislav D. Stagniev – material collecting and, text writing; Irina V. Stagnieva – editing.

Submitted: 09.01.2024

Accepted: 27.03.2024

Contacts: emuviz@yandex.ru

Abstract

Introduction. Chronic adenoiditis is a disease that combines several phenotypes of pathology of the pharynx and lymphopharyngeal ring that differ in their etiology and pathogenesis. The combination of etiological factors against the background of individual characteristics of body's immune response, including immune deficiency, contributes to hypertrophy of the pharyngeal tonsil.

Purpose. To identify endotypes of chronic adenoiditis.

Materials and methods. The study group included 215 children with chronic adenoiditis and hypertrophy of the pharyngeal tonsil aged 3 to 15 years. All patients underwent a complete clinical examination and adenotomy. Levels of markers IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 α , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- β 1, IFN- γ , and TNF- α in blood serum were determined by enzyme immunoassay method. To determine endotype-phenotypic associations, a pairing analysis was performed between endotypes and clinical symptoms of the disease. The chi-square test was used for comparison.

Results. Using the cluster analysis method, 4 clusters were identified, differing in the structure of indicators. Based on markers alterations pattern, 4 endotypes and 2 mixed subendotypes of chronic adenoiditis were identified in each cluster. Th-17 endotype with a "bacterial" phenotype was characterized by high levels of IL-17 α , IL-22, IL-1 β , IL-6 and IL-8; Th1 endotype, with a "viral" phenotype by high levels of IFN- γ and TNF- α . TGF- β 1 became a marker of Treg endotype associated with hypertrophy of the pharyngeal lymph ring. Th-2 endotype with an "allergic" phenotype was characterized by high levels of IL-5, IL-17 α , IL-22, IL-33, against the background of a sharp decrease in the level of IL-35.

Conclusion. Thus, an optimized diagnostic algorithm using molecular markers to determine the endotypes of chronic adenoiditis significantly improves opportunities to determine the type of immune response in a particular patient and allows elaborating a personalized approach to treatment.

Keywords: chronic adenoiditis, adenoid hypertrophy, endotype, phenotype, diagnostics

■ ВВЕДЕНИЕ

Хронический аденоидит – один из самых распространенных диагнозов в структуре заболеваемости лор-органов у детей. Как показывает анализ современной научной литературы, хронический аденоидит (ХА) – нозология, объединяющая несколько фенотипов патологии глотки и лимфоглоточного кольца, имеющих различия

в этиологии и патогенезе. Наиболее частыми этиологическими факторами являются аллергия, персистирующая инфекция носоглотки (бактериальная, грибковая и вирусная группы герпес-вирусов), хронический риносинусит, гастроэзофагеальный рефлюкс [1–5]. Сочетание всех этих факторов на фоне индивидуальных особенностей иммунного ответа организма, в том числе при иммунной недостаточности, способствует не только появлению, но и прогрессированию гипертрофии глоточной миндалины.

Клинические симптомы ХА не являются патогномоничными и требуют дифференциальной диагностики, так как реактивные воспалительные изменения со стороны глоточной миндалины, возникающие вследствие перенесенного тонзиллофарингита, риносинусита или на фоне течения аллергического ринита, могут быть расценены как гипертрофия миндалины. Для определения истинной гипертрофии необходимо динамическое наблюдение, в том числе в период ремиссий, что затруднительно при частых рецидивах хронического воспаления верхних дыхательных путей. Это ставит под сомнение показания к хирургическому лечению [6, 7].

В настоящее время доказана взаимосвязь типа иммунного ответа и фенотипа заболевания. Определение маркеров воспалительной регуляции у детей с патологией лимфокольца глотки проводилось неоднократно, уже выявлены эндотипы аденоидита с преобладанием Th-1 и Th-2 иммунного ответа [8–11]. Однако не существует дифференциально-диагностических критериев для определения эндотипа хронического воспаления глоточной миндалины для прогнозирования развития гипертрофии при различных вариантах клинического течения – фенотипах ХА. Выявление чувствительных маркеров с достаточной специфичностью для определения эндотипа ХА оптимизирует дифференциальную диагностику. Верификация эндотипа позволит фиксировать донозологические изменения и обеспечит возможность персонализированного подхода к выбору тактики лечения ХА, в том числе хирургического.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить эндотипы хронического аденоидита.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В группу исследования включены 215 детей в возрасте от 3 до 15 лет с ХА и гипертрофией лимфоидной ткани носоглотки в стадии ремиссии основного заболевания, направленных на хирургическое лечение по поводу гипертрофии аденоидов в оториноларингологическое отделение ГБУ РО «Областная детская клиническая больница» в 2022–2023 гг.

Критериями включения в группу исследуемых являлись: выполнение аденотомии по показаниям, информированное согласие родителей / законных представителей пациента на исследование. Критериями исключения являлись: тяжелые сопутствующие заболевания, отказ родителей / законных представителей пациента от предлагаемого участия в исследовании. Контрольную группу составили практически здоровые дети ($n=40$) в возрасте 3–15 лет без хронических заболеваний из групп диспансерного наблюдения.

Всем пациентам проведено полное клиническое обследование, включающее сбор анамнеза заболевания, эндоскопию, анализ медицинских карт диспансерного наблюдения для подтверждения хронического течения заболевания. Для

формирования фенотипа ХА оценивались следующие клинические признаки заболевания: затруднение носового дыхания, наличие слизистого или гнойного экссудата в носоглотке, количество эпизодов назофарингита в год (4 и более), наличие атопии или аллергического ринита, данные о персистенции герпес-вирусов (ВЭБ, ВПГ). При выборе маркеров воспаления для исследования был проведен анализ литературы, подтверждающий актуальность показателя для эндотипирования. Уровень маркеров IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, IL-17 α , IL-22, IL-33, IL-35, TGF- β 1, IFN- γ , TNF- α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Подгруппы пациентов с разными патогенетическими компонентами сформированы по результатам проведения кластерного и дискриминантного анализа с формированием соответствующих дискриминантных моделей. В работе использована методика иерархической кластеризации (метод Уорда). Для определения эндотип-фенотипических ассоциаций был проведен анализ сопряжения между эндотипами и клиническими симптомами заболевания. Для сравнения был использован критерий хи-квадрат.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении статистической обработки все показатели предварительно были стандартизованы, поскольку единицы измерения маркеров различны. Методом кластерного анализа во всей выборке из 215 пациентов было выделено 4 кластера, различающихся по структуре показателей. По итогам сравнения средних четырех кластеров методом дисперсионного анализа различие всех изучаемых маркеров было статистически значимым (по F-критерию Фишера). Средние величины стандартизованных показателей в четырех кластерах представлены на рис. 1. Средние величины показателей контрольной группы приняты за «0».

По паттерну изменений маркеров в каждом кластере были определены 4 эндотипа и 2 смешанных субэндотипа ХА (рис. 2).

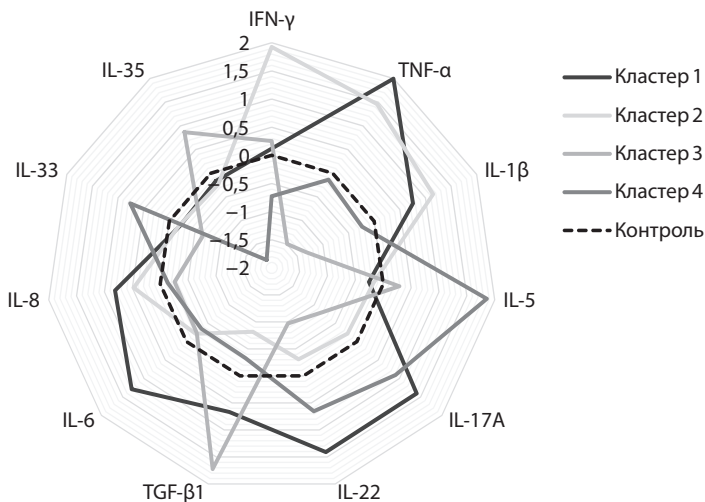


Рис. 1. Средние величины стандартизованных показателей в четырех кластерах
Fig. 1. Average values of standardized indicators in four clusters

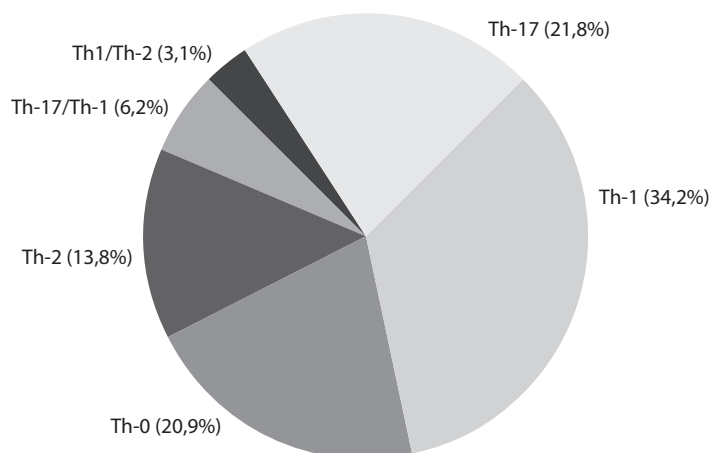


Рис. 2. Распределение пациентов в соответствии с эндотипами

Fig. 2. Distribution of patients according to endotypes

Первый кластер характеризовался маркерами Th17-пути воспаления. Бактериальные антигены в основном запускают Th1- и Th17-пути воспалительной реакции с массивной выработкой провоспалительных цитокинов, таких как IL-17α и TNF-α. Имеется все больше данных о том, что Th17-клетки играют значимую роль в формировании воспалительных и аутоиммунных реакций [12]. Путем индукции нейтрофилов и усиления продукции широкого спектра воспалительных цитокинов и хемокинов активация Th17-клеток способствует выведению бактерий, но при этом вызывает повреждение тканей, обусловленное воспалением. Для нормального антибактериального ответа необходима жесткая регуляция активации Th17-лимфоцитов. Доказано, что IL-35 подавляет активацию Th17-клеток, обеспечивая мощный контроль через регуляторные Т-клетки (Treg) [13]. Достоверное повышение провоспалительных маркеров IL-17α, IL-22, TNF-α, IL-1β, а также IL-6 и IL-8 на фоне нормальных значений IL-35 в первом кластере позволяет идентифицировать его как Th-17-эндотип, сформированный при длительной стимуляции бактериальными антигенами. При этом нет признаков аутоиммунного воспаления и, как следствие, запуска каскада реакций, характерных для хронического тонзиллита. Набор маркеров Th-17-эндотипа имели 21,8% исследуемых – 49 детей.

Во втором кластере преобладали маркеры Th-1-пути с высоким содержанием IFN-γ и TNF-α. Респираторная вирусная инфекция в основном индуцирует Th1-клетки, что приводит к непосредственной выработке ими IFN-γ и облегчает привлечение циркулирующих Th1-клеток памяти. Данный Th1-эндотип большинство исследователей связывают с персистенцией вирусной инфекции или факторами, вызывающими непосредственное повреждение клеток эпителиального барьера. Th1-эндотип был выявлен у большинства детей – 34,2% исследуемых.

Третий кластер характеризовался высоким уровнем TGF-β1 и IL-35. В частности, TGF-β1 обладает способностью превращать наивные CD4+ Т-клетки в Treg, а секретируемый ими регуляторный цитокин IL-35 не только обладает способностью непосредственно подавлять эффекторные Т-клеточные ответы, но также способен

расширять регуляторные ответы, создавая мощную популяцию индуцируемых регуляторных Т-клеток [14]. В период ремиссии при ХА отмечается высокая степень обсемененности содержимого крипты глоточной миндалины, что приводит к значительному количеству провоспалительных Т-клеток в ткани миндалины [15]. Высокая антигенная нагрузка ведет к потенциально патогенной активации Th17-лимфоцитов посредством разных сигнальных путей. Необходима жесткая регуляция активации этих клеток для контроля воспалительных и/или аутоиммунных ответов, что и осуществляется через Treg. Подавление провоспалительной реакции приводит к ремоделированию ткани миндалины и формированию истинной гипертрофии. Данный Treg-эндотип выявлен у 47 (20,9%) детей. Для профилактики развития высокой степени гипертрофии глоточной миндалины у пациентов с этим эндотипом есть все основания к раннему хирургическому лечению.

Паттерн изменения уровня маркеров в четвертом кластере четко отразил реализацию иммунного ответа по типу развития аллергической реакции, который в основном регулируется Th2-клетками сопутствующей эффективной секрецией IL-5, IL-17α, IL-22, IL-33. Особое внимание к IL-33 в последнее время связано с его ролью в конечной дифференцировке Th2-клеток, способствующей секреции ими IL-5 и других цитокинов. IL-33 избирательно индуцирует усиление регуляции IL-5 в Th2-клетках памяти. IL-35, напротив, подавляет Th2-иммунный ответ путем уравнивания IL-33. Поэтому резкое снижение уровня IL-35 у пациентов в этом кластере способствует продукции Th2-ассоциированных цитокинов, что является ключевой патогенной реакцией в патогенезе эозинофильного воспаления дыхательных путей. Th2-эндотип отмечен у 31 пациента (13,8%). Верификация Th2-эндотипа позволяет на ранних стадиях рассматривать варианты биологической терапии у пациентов, так как ряд маркеров данного эндотипа представляют потенциальную терапевтическую мишень.

У небольшого процента исследуемых были выявлены комбинации маркеров разных эндотипов. Так называемый смешанный Th1/Th17-эндотип (или субэндотип) определен у 14 пациентов (6,2%). Например, стафилококковые суперантигены в основном запускают Th1- и Th17-реакции, характеризующиеся массивной выработкой провоспалительных цитокинов: IFN-γ, IL-17α и TNF-α. На сегодняшний день существует несколько линий доказательств, подтверждающих концепцию, согласно которой Th17-клетки могут выполнять функции Th1-клеток, продуцируя IFN-γ и другие цитокины [16]. Вероятно, Th1-подобные Th17-клетки имеют определенное клиническое значение. Однако исключить одновременную и бактериальную, и вирусную нагрузку у пациентов с ХА тоже не представляется возможным.

Смешанный Th1/Th2-эндотип мы верифицировали у 7 пациентов (3,1%). Общепринятой точкой зрения является взаимно антагонистическая связь между клетками Th1 и Th2, но в настоящее время доказано, что вирус-специфичные Th1-клетки активизируют «покоящиеся» Th2-клетки, что наводит на мысль о сотрудничестве между клетками Th1 и Th2 при формировании адекватного иммунного ответа. Наличие маркеров обоих эндотипов может быть свидетельством активной воспалительной реакции.

Мы проанализировали ряд клинических признаков в группах пациентов с разными эндотипами и субэндотипами. Такие клинические симптомы, как затруднение носового дыхания, кашель, выделения в носоглотку, не имели дифференциального значения. Задачей исследования стал поиск специфических клинических

Сопряжение между клиническими признаками и эндотипами ХА
Association between clinical signs and endotypes of CA

	Th17, n=49		Th1, n=67		Treg, n=47		Th2, n=31		Th1/Th17, n=14		Th1/Th2, n=7		χ ²	p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
≥4 эпизода назофарингита в год	36	73,47	56	83,58	39	82,98	27	87,1	11	78,57	6	85,71	3,147	0,6772
Гнойный экссудат	41	83,67	11	16,42	8	17,02	4	12,90	6	42,86	2	28,57	76,418	0,0000
Слизистый экссудат	8	16,33	56	83,58	11	23,40	23	74,19	9	64,29	4	57,14	74,140	0,0000
Атопия	8	16,33	7	10,45	9	19,15	28	90,32	2	14,29	4	57,14	81,099	0,0000
Носительство ВЭБ/ВГЧ	10	20,41	33	49,25	10	21,28	4	12,90	6	42,86	2	28,57	21,002	0,0081
Аллергический ринит	5	10,20	0	0	1	2,12	14	45,16	0	0	3	42,8	4,603	0,4661

Примечание: значения, выделенные полужирным шрифтом, указывают на статистическую значимость p<0,05.

характеристик, ассоциированных с определенным воспалительным эндотипом. Для этого был проведен анализ сопряжения между клиническими признаками и эндотипами у пациентов с ХА (см. таблицу).

У большинства пациентов, независимо от эндотипа, были частые воспалительные заболевания глотки. Частота эпизодов назофарингита в год более четырех отмечена у 175 из 215 пациентов (81%), но данный клинический признак не показал статистической взаимосвязи с каким-либо эндотипом. Для Th17-эндотипа было характерно наличие гнойного экссудата на поверхности аденоидов, что подтверждает предположение о бактериальной природе воспалительного процесса. Для данного «бактериального» фенотипа весьма актуальным будет своевременный подбор адекватной антибактериальной терапии.

У пациентов с Th1-эндотипом в 83,58% случаев присутствовал слизистый экссудат в носоглотке и в анамнезе имелись сведения о персистирующей вирусной инфекции. Такой «вирусный» фенотип ХА достаточно часто встречается в клинической практике и требует, как правило, иммуномодулирующей терапии.

Treg-эндотип не проявляется какими-то специфическими симптомами, кроме обычных для ХА. Такой фенотип с выраженной гипертрофией глоточной миндалины, подтвержденный маркерами ремоделирования тканей – TGF-β1 и IL-35, требует раннего хирургического лечения без повторных курсов противовоспалительной терапии.

У пациентов с Th2-эндотипом преобладают признаки «аллергического» фенотипа – слизистый характер экссудата и наличие атопии в анамнезе. У 14 из 27 пациентов уже имеется сопутствующий диагноз – аллергический ринит, но данный признак не оказался статистически достоверным. Лечение такой группы пациентов может иметь ступенчатый подход, характерный для всех аллергических заболеваний дыхательных путей, или можно рассматривать варианты биологической терапии.

Частота встречаемости клинических признаков ХА в эндотипах отражена на рис. 3.

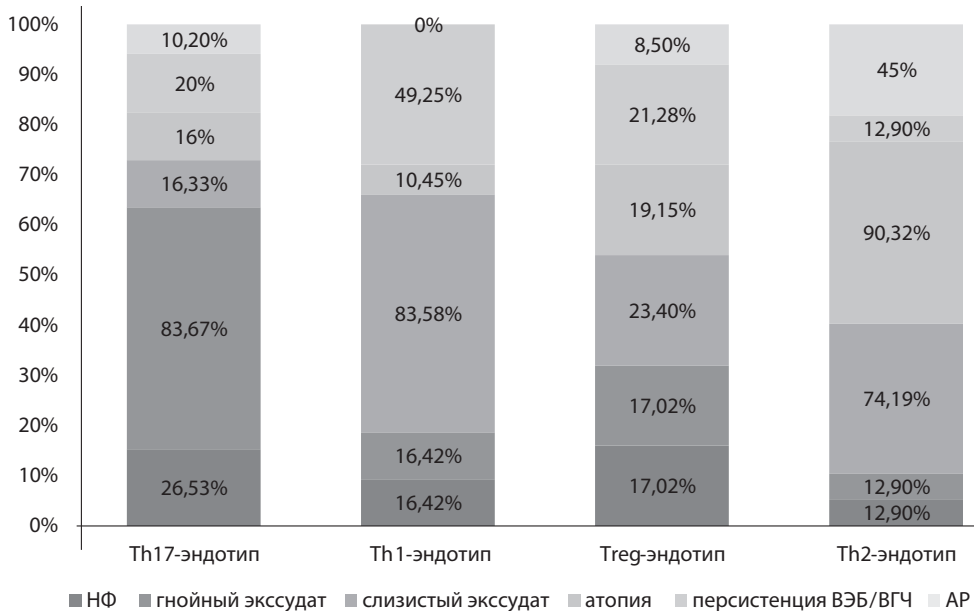


Рис. 3. Частота встречаемости клинических признаков ХА в эндотипах
Fig. 3. Frequency of occurrence of clinical signs of CA in endotypes

Пациенты со смешанными Th1/Th17- и Th1/Th2-эндотипами демонстрируют разные симптомы воспаления в различной степени выраженности. Такой «инфекционный» фенотип может свидетельствовать о наличии индивидуальных особенностей иммунного ответа, которые в определенное время выходят на первый план. Поэтому наиболее актуальным на сегодняшний день является подбор вариантов персонализированной терапии для пациентов с ХА, когда лечение основано на молекулярных маркерах эндотипа или субэндотипа, активированных у отдельного пациента.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фенотип ХА не всегда отражает эндотип заболевания, необходимым диагностическим критерием может служить определение типа иммунного ответа у конкретного пациента. Определены четыре эндотипа ХА с соответствующими клиническими проявлениями: Th17-эндотип с «бактериальным» фенотипом, Th1-эндотип с «вирусным» фенотипом, Treg-эндотип, ассоциированный с гипертрофией лимфокольца глотки, и Th2-эндотип с «аллергическим» фенотипом. Оптимизированный алгоритм диагностики ХА с использованием молекулярных маркеров для выявления эндотипов и субэндотипов существенно улучшает возможности определения типа иммунного ответа у конкретного пациента и позволяет разработать персонифицированный подход к лечению.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ungkanont K., Jotakarn S., Leelaporn A. Association between adenoid bacteriology and clinical characteristics of adenoid-related diseases in children. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211006005. doi: 10.1177/20503121211006005
2. Holm K., Bank S., Nielsen H. The role of *Fusobacterium necrophorum* in pharyngotonsillitis – A review. *Anaerobe.* 2016;42:89–97. doi: 10.1016/j.anaerobe.2016.09.006. (in Russian)
3. Krukov A.I., Kunel'skaia V.I., Ivoilov A.I. Fungal adenoiditis and tonsillomycosis in children: features of diagnosis and therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2019;84(2):78–83. doi: 10.17116/otorino20198402178. (in Russian)
4. Ivaska L.E., Silvioniemi A., Mikola E. Herpesvirus infections in adenoids in patients with chronic adenotonsillar disease. *J Med Virol.* 2022;94(9):4470–4477. doi: 10.1002/jmv.27818
5. Niu X., Wu ZH., Xiao X., Chen X. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(41):e12540. doi: 10.1097/MD.00000000000012540
6. Bykova V.P., Bakhtin A.A. The epithelial structures of the upper respiratory tract mucosae are a link between innate and adaptive immunity. *Russian Rhinology.* 2016;24(1):43–49. doi: 10.17116/rostrino201624143-49. (in Russian)
7. Stagnieva I.V., Boyko N.V., Gukasyan E.L. Long-term results of adenotomy. Literature review and own research. *Folia Otorhinolaryngologicae et Pathologiae Respiratoriae.* 2022;28(2):37–45. doi: 10.33848/fofiorl23103825-2022-28-2-37-45
8. Marciano-Acuña M.E., Carrasco-Llatas M., Tortajada-Girbés M. Impact of adenotonsillectomy on the evolution of inflammatory markers. *Clin Otolaryngol.* 2019;44(6):983–988. doi: 10.1111/coa.13423
9. Zhu F., Sun K., Yu L. Tissue Cytokine Adenoid Expression in Hypertrophic Adenoid Gland in Children with Allergic Rhinitis. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2021;31(8):903–909. doi: 10.29271/jcpsp.2021.08.903
10. Bykova V.P. Expression of terminal deoxynucleotidyl transferase in the pharyngeal and palatine tonsils in local infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract and pharynx in childhood. *Arkhiv Patologii.* 2021;83(6):27–34. doi: 10.17116/patol20218306127. (in Russian)
11. Mi X., Cao Zh., Wang M. The relationship between adenoid and tonsil hypertrophy and asthma in children and analysis of changes in asthma after adenotonsillectomy. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery.* 2021;35:760–764. doi: 10.13201/j.issn.2096-7993.2021.08.019
12. Xu R., Shears R.K., Sharma R. IL-35 is critical in suppressing superantigenic *Staphylococcus aureus*-driven inflammatory Th17 responses in human nasopharynx-associated lymphoid tissue. *Mucosal Immunol.* 2020;13(3):460–470. doi: 10.1038/s41385-019-0246-1
13. Lim H.W., Lee J., Hillsamer P. Th17 cells share major trafficking receptors with both polarized effector T cells and FOXP₃⁺ regulatory T cells. *J Immunol.* 2008;180(1):122–9. doi: 10.4049/jimmunol.180.1.122
14. Chen W., Jin W., Hardegen N. Conversion of peripheral CD4⁺CD25[–] naive T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF-β induction of transcription factor Foxp3. *J Exp Med.* 2003;198(12):1875–86. doi: 10.1084/jem.20030152
15. Terskova N.V. Chronic adenoiditis. *Siberian Medical Review.* 2015;4:85–92. (in Russian)
16. Butcher M.J., Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice. *Faculty Reviews.* 2021;10:30. Available at: <https://doi.org/10.12703/r/10-30>