

Качество жизни больных с алкаптонурией

А.В. Кузин^{1,2}, В.Н. Амирджанова², Е.М. Зайцева¹, Е.А. Долженкова³

¹ФГБОУ ДПО

«Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а ³ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница» 390039, Российская Федерация, Рязань, ул. Интернациональная, 3а

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation 125993, Russian Federation, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, building 1

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

³Ryazan Regional Clinical Hospital 390039, Russian Federation, Ryazan, Internationalnaya str., 3A

Контакты: Кузин Александр Васильевич, dr.a.kuzin@gmail.com

Contacts: Aleksander Kuzin, dr.a.kuzin@gmail.com

Поступила 09.06.2020

Принята 26.01.2021

Цель исследования: изучить качество жизни больных алкаптонурией.

Материал и методы. В исследование включено 50 пациентов с достоверным диагнозом алкаптонурия в возрасте от 18 до 78 лет (средний возраст — 58,2±10,8 года). Среди них преобладали мужчины ($n=31$; 62%), в большинстве случаев (98%) предъявлявшие жалобы на боли в суставах и/или позвоночнике. Впервые суставной синдром дебютировал в возрасте от 17 до 39 лет (средний возраст дебюта — 29,4±4,76 года). Длительность клинических проявлений заболевания до установления диагноза варьировала от 7 до 47 лет (в среднем 23,35±8,17 года). У 74% больных имелась группа инвалидности. В исследуемой когорте индекс массы тела (ИМТ) был несколько выше нормальных значений и составлял в среднем 28,18±4,95 кг/м². Качество жизни пациентов исследовалось с использованием опросника EuroQol-5D (EQ-5D).

Результаты. Качество жизни, соответствующее удовлетворительному состоянию здоровья по EQ-5D, отмечено у 56% больных. Значения индекса качества жизни (ИКЖ) у них были более 0,5. 22% пациентов имели 0<ИКЖ≤0,5. В некоторых случаях выявлялся ИКЖ≤0. В группах с 0<ИКЖ≤0,5 и 0,5<ИКЖ≤1,0 выявлено незначительное преобладание мужчин (54,5 и 57,1% соответственно). В группе с ИКЖ≤0 эти различия были более отчетливыми, доля мужчин составляла 81,8% ($p<0,01$). При сравнении данных этой группы с параметрами наиболее благополучных пациентов (0,5<ИКЖ≤1,0) наблюдались статистически значимые различия по подвижности ($p=0,018$), уходу за собой ($p=0,018$), выполнению действий в повседневной жизни ($p=0,003$), боли и дискомфорту ($p=0,003$). ИКЖ пациентов с алкаптонурией отрицательно коррелировал с возрастом ($r=-0,38$; $p<0,01$) и необходимостью пользоваться костылями ($r=-0,58$; $p<0,01$). Эндопротезирование (как минимум одного крупного сустава) было проведено у половины (54%) больных.

Заключение. У взрослых пациентов с алкаптонурией выявлено существенное ухудшение качества жизни, что в первую очередь обусловлено поражением позвоночника и крупных суставов с необходимостью проведения эндопротезирования у половины больных. ИКЖ оказался крайне низким, его медиана составляла 0,34 (0,02; 0,56) при норме 1. Наряду с традиционными инструментами оценки поражения суставов у пациентов с алкаптонурией представляется целесообразным применение опросника EQ-5D, отражающего различные параметры качества жизни: от возможности выполнять действия в повседневной жизни до выраженности боли и депрессии, что позволяет в режиме скрининга получать информацию о функциональных возможностях пациентов и разрабатывать индивидуальную тактику оказания медицинской помощи, в том числе проведения своевременного хирургического лечения.

Ключевые слова: алкаптонурия, хроноз, качество жизни, EQ-5D

Для цитирования: Кузин АВ, Амирджанова ВН, Зайцева ЕМ, Долженкова ЕА. Качество жизни больных с алкаптонурией. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(1):93–96.

QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH ALKAPTONURIA

Alexander V. Kuzin^{1,2}, Vera N. Amirdzhanova², Elena M. Zaytseva¹, Elena A. Dolzhenkova³

The aim of the study was to study the quality of life of patients with alkaptonuria.

Material and methods. The study included 50 patients with a reliable diagnosis of alkaptonuria aged 18 to 78 years (mean age 58.2±10.8 years). Among them, men predominated ($n=31$; 62%), in most cases (98%) complaining of pain in the joints and/or spine. For the first time, the articular syndrome debuted at the age of 17 to 39 years (average age of debut — 29.4±4.76 years). The duration of clinical manifestations of the disease before diagnosis ranged from 7 to 47 years (mean 23.35±8.17 years). 74% of patients had a disability group. In the study cohort, the body mass index (BMI) was slightly higher than normal values and averaged 28.18±4.95 kg/m². The quality of life of patients was assessed using the EuroQol-5D questionnaire (EQ-5D).

Results. The quality of life corresponding to a satisfactory state of health according to EQ-5D was observed in 56% of patients. Their quality-of-life index (LQI) values were more than 0.5. 22% of patients had 0<LQI≤0.5. In some cases, LQI≤0 was detected. In groups with 0<LQI≤0.5 and 0.5<LQI≤1.0, a slight predominance of men was revealed (54.5 and 57.1%, respectively). In the group with LQI≤0, these differences were more pronounced, the proportion of men was 81.8% ($p<0.01$). When comparing the data of this group with the parameters of the most prosperous patients (0.5<LQI≤1.0), statistically significant differences were observed in mobility ($p=0.018$), personal care ($p=0.018$), performance of actions in everyday life ($p=0.003$), pain and discomfort ($p=0.003$). LQI of patients with alkaptonuria negatively correlated with age ($r=-0.38$; $p<0.01$) and the need to use crutches ($r=-0.58$; $p<0.01$). Endoprosthetics (at least one large joint) was performed in half (54%) of patients.

Conclusion. In adult patients with alkaptonuria, a significant deterioration in the quality of life was revealed, which is primarily due to damage to the spine and large joints with the need for endoprosthetics in half of the patients. LQI was extremely low, its median was 0.34 [0.02; 0.56] at a norm of 1. Along with traditional tools for assessing joint damage in patients with alkaptonuria, it seems appropriate to use the EQ-5D questionnaire, which reflects various parameters of the quality of life: from the ability to perform actions in everyday life to the severity of pain and depression, which allows screening to receive information about the functional capabilities of patients and develop individual tactics for the provision of medical care, including timely surgical treatment.

Keywords: alkaptonuria, ochronosis, quality of life, EQ-5D

For citation: Kuzin AV, Amirdzhanova VN, Zaytseva EM, Dolzhenkova EA. Quality of life of patients with alkaptonuria. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(1):93–96 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2021-93-96

Алкаптонурия (АКУ) — заболевание, характеризующееся генетически обусловленным нарушением метаболизма, распространенность которого составляет всего 1 на 250 000–500 000 чел. [1]. АКУ представляет собой аутомно-рецессивное заболевание, связанное с недостаточностью гомогентизиноксидазы — фермента, превращающего гомогентизиновую кислоту в малеилацетоксусную кислоту на одном из этапов катаболизма тирозина. Избыточное количество гомогентизиновой кислоты в тканях окисляется, полимеризуется, связывается с коллагеном соединительной ткани, в том числе сухожилий и хрящей, придавая им темно-коричневый или черный оттенок, который можно видеть на склерах и ушных раковинах, реже на носу и щеках [2]. Наиболее тяжелые клинические проявления развиваются из-за отложения охрохотического пигмента в хрящах крупных суставов и межпозвоночных дисках. Первые симптомы обычно возникают в позвоночнике, со временем в процесс могут вовлекаться коленные, плечевые и тазобедренные суставы [3]. Несмотря на то что нарушение метаболизма присутствует с рождения, поражение суставов развивается довольно медленно и редко проявляется до 25 лет. По своей клинической картине оно может быть сходным с тяжелыми формами остеоартрита или анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева) [4]. Прогрессирующие изменения в тазобедренных, коленных и плечевых суставах, выраженное нарушение их функции, болевой синдром, плохо поддающийся лечению стандартными обезболивающими и нестероидными противовоспалительными препаратами, существенно ухудшают качество жизни (КЖ) больных, часто приводят к стойкой утрате трудоспособности и требуют оперативного лечения — эндопротезирования крупных суставов [5].

Целью данного исследования было изучение качества жизни больных алкаптонурией.

Материалы и методы

В исследование включено 50 пациентов с достоверным диагнозом АКУ, которые были обследованы в ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» в период с 2004 по 2019 г. КЖ пациентов исследовалось с помощью опросника EQ-5D [6, 7]. Опросник валидирован в РФ в 2007 г. [11].

Результаты

Средний возраст пациентов составил $58,2 \pm 10,8$ года (от 18 до 78 лет), среди них преобладали мужчины ($n=31$; 62%). В большинстве случаев (98%) они предъявляли жалобы на боли в суставах и/или позвоночнике. Впервые

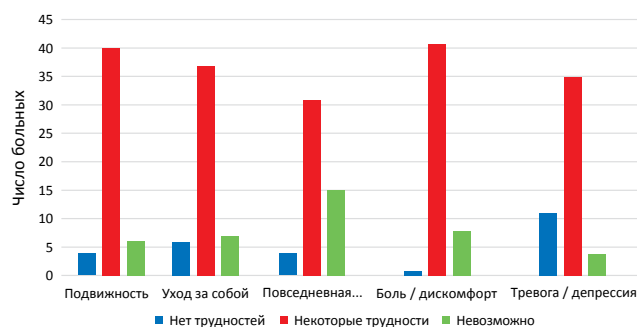


Рис. 1. Профиль качества жизни в исследуемой когорте ($n=50$)

поражение суставов дебютировало в возрасте от 17 до 39 лет (средний возраст дебюта — $29,4 \pm 4,76$ года). Длительность клинических проявлений до установления диагноза варьировала от 7 до 47 лет (в среднем $23,35 \pm 8,17$ года). В исследуемой группе пациентов индекс массы тела (ИМТ) был несколько выше нормальных значений и составлял в среднем $28,18 \pm 4,95$ (от 20,5 до 44,0) $\text{кг}/\text{м}^2$. У большинства пациентов (74%) имелась та или иная группа инвалидности. Эндопротезирование (как минимум одного крупного сустава) было проведено у 27 (54%) больных. Возраст на момент впервые проводимой операции составил в среднем $57,22 \pm 6,03$ года (от 43 до 71 года).

При анализе шкал опросника EQ-5D оказалось, что большинство пациентов (80%) испытывали некоторые трудности при ходьбе, 12% были прикованы к постели. Затруднения с одеванием и умыванием отметили 74% больных, 14% не были способны это сделать без посторонней помощи. Повседневная деятельность была затруднена у 62% пациентов, треть из них (30%) были не в состоянии заниматься повседневной деятельностью совсем.

Умеренные боли и дискомфорт были характерны для 82% больных, а 16% испытывали сильные боли. Только 22% пациентов не отметили симптомов тревоги и депрессии. Выраженный тревожно-депрессивный синдром был выявлен у 8% больных (рис. 1).

Средний ИКЖ у пациентов с АКУ был достаточно низким, и его медиана составляла 0,34 (0,02; 0,56).

Взвешенный коэффициент, соотнесенный с состоянием полного здоровья у популяции, был принят за 1. В зависимости от ИКЖ пациенты условно были разделены на три группы: с очень низким КЖ ($\text{ИКЖ} \leq 0$), низким КЖ ($0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$) и КЖ, близким к удовлетворительному ($0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$).

КЖ, соответствующее удовлетворительному состоянию здоровья, отмечено у 56% больных ($0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$), 22% имели $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$; еще 22% — $\text{ИКЖ} \leq 0$.

В группах с $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$ и $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$ выявлено незначительное преобладание мужчин (54,5 и 57,1% соответственно). В группе с $\text{ИКЖ} \leq 0$ эти различия были более отчетливыми, доля мужчин составляла 81,8% ($p < 0,01$) (табл. 1).

Большой интерес представляла оценка КЖ в группе больных с $\text{ИКЖ} \leq 0$. Оказалось, что 54,5% пациентов были прикованы к постели, были не в состоянии самостоятельно одеваться и мыться; 63,6% не могли выполнять действия в повседневной жизни; 63,6% испытывали сильные боли; 88,9% имели симптомы умеренной (81,8%) или выраженной (9,1%) тревоги и депрессии.

Больные с $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$ были несколько моложе, чем пациенты с $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$ и $\text{ИКЖ} \leq 0$ (медиана возраста составляла соответственно 54,2 (18; 71), 64,7 (57; 76) и 63,6 (49; 78) года). Возраст начала клинических симптомов заболевания в группах пациентов с разным ИКЖ существенно не различался и в среднем составлял, соответственно, 29,4, 28,6 и 30,0 лет. Между группами с $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$

Таблица 1. Различия пациентов по индексу качества жизни в зависимости от пола ($n=50$)

ИКЖ	ИКЖ ≤ 0		0 < ИКЖ ≤ 0,5		0,5 < ИКЖ ≤ 1,0	
	Пол	n	%	n	%	n
Мужской		9	81,8	6	54,5	16
		2	18,2	5	45,5	12
Женский		11	100,0	11	100,0	28
		2	100,0	5	100,0	12
Всего		11	100,0	11	100,0	28

и ИКЖ ≤ 0 различия по возрасту были близки к статистически значимым ($p=0,05$).

При сравнении профиля КЖ группы пациентов с ИКЖ ≤ 0 с параметрами наиболее благополучных пациентов ($0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$) отмечались статистически значимые различия по подвижности ($p=0,018$), уходу ($p=0,018$), повседневной деятельности ($p=0,003$), боли и дискомфорту ($p=0,003$). ИКЖ обратно коррелировал с возрастом $r=-0,38$ ($p<0,01$) и необходимостью пользоваться костылями: $r=-0,58$ ($p<0,01$).

Значения общей оценки здоровья по ВАШ-термометру при ИКЖ ≤ 0 варьировали от 10 до 59 (в среднем $32,58 \pm 17,11$), при $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$ — от 10 до 60 (в среднем $32,78 \pm 14,81$), при $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$ — от 15 до 95 (в среднем $50,22 \pm 18,25$).

За период болезни 27 (54%) больным было проведено 59 эндопротезирований крупных суставов: тазобедренных ($n=16$), коленных ($n=15$) и плечевых ($n=1$). Один сустав заменен у 8 больных; 2 — у 10; 3 — у 5; 4 — у 4 в возрасте от 43 до 71 года (рис. 2).

При обследовании пациентов с эндопротезами ИКЖ ≤ 0 выявлен у 8, $0 < \text{ИКЖ} \leq 0,5$ — у 10, $0,5 < \text{ИКЖ} \leq 1,0$ — у 9 из них.

Обсуждение

Самооценка состояния здоровья, боли и КЖ давно вошли в стандарты обследования и оценки эффективности терапии при многих ревматических болезнях. В то же время при орфанных заболеваниях КЖ оценивается редко. Так, КЖ пациентов с АКУ изучалось лишь в четырех зарубежных исследованиях [12–15]. Выявлено существенное снижение КЖ, особенно физических функций по SF-36, значительные нарушения зафиксированы по опроснику KOOS, характеризующему функциональное состояние коленного сустава. У большинства больных эти изменения отмечались на третьей декаде жизни.

Т. Сох и соавт. [13] оценивали статус 30 больных АКУ с помощью опросников HAQ, SF-36 и KOOS. Авторы показали значительное снижение КЖ у этих больных и связывали его с наличием боли и пожилым возрастом, однако, согласно опроснику HAQ, функциональные нарушения возникали уже у молодых пациентов в возрасте около 30 лет. В нашем исследовании в подавляющем большинстве случаев (98%) ведущим симптомом, влияющим на КЖ больных, также являлась боль в суставах и позвоночнике, причем суставной синдром дебютировал в возрасте от 17 до 39 лет (средний возраст дебюта — $29,4 \pm 4,76$ года), что полностью соответствует данным международных исследований [16, 17].

Для оценки КЖ больных АКУ мы впервые в РФ использовали опросник EQ-5D, позволяющий анализировать функциональные нарушения и вычислять ИКЖ.

Практически все пациенты, вошедшие в наше исследование, испытывали трудности при ходьбе, 12% из них были прикованы к постели; 14% больных не были способны одеваться и умываться без посторонней помощи. Треть пациентов были не в состоянии заниматься повседневной деятельностью.

В большинстве случаев боль и дискомфорт были умеренными, у 16% пациентов отмечались интенсивные боли. У 78% пациентов выявлен тревожно-депрессивный синдром, который в 8% случаев имел выраженный характер.

В целом средний ИКЖ у пациентов АКУ был очень низким и составил 0,34 (при норме 1,0).

Поражение крупных суставов и позвоночника является характерной чертой АКУ у взрослых пациентов. Некоторые авторы для обозначения этих изменений используют термины «охронотическая артропатия» и «охронотический спондилоартроз» [16, 17]. Доминирующим клиническим проявлением этого заболевания, существенно влияющего на КЖ пациента, является именно суставной синдром с деструкцией крупных суставов нижних конечностей. В группе больных старше 50 лет нередко отмечается неэффективность консервативного лечения, наличие торпидного болевого синдрома, выраженное нарушение функции суставов, что требует проведения эндопротезирования [5].

В одном из зарубежных исследований [12] оперативное лечение было проведено у 15 (28,2%) из 53 пациентов с АКУ, средний возраст которых составил 43,6 года. В нашей когорте в связи с низким КЖ, значительными функциональными нарушениями и развитием прогрессирующих изменений в суставах за время болезни эндопротезирование крупных суставов, в основном тазобедренных ($n=16$) и коленных ($n=15$), а также плечевых ($n=1$), было проведено у 54% больных. В нашем исследовании частота эндопротезирования суставов была почти в 2 раза больше, чем у зарубежных коллег, что, вероятно, связано с более старшим возрастом пациентов (средний возраст — $58,2 \pm 10,8$ года).

Заключение

1. У взрослых пациентов с алкаптонурией выявлено существенное ухудшение КЖ, что в первую очередь обусловлено поражением позвоночника и крупных суставов, обуславливающих у 54% больных необходимость эндопротезирования. ИКЖ больных алкаптонурией оказался крайне низким — его медиана составляла около трети от нормального значения — 0,34 (0,02; 0,56).

2. Наряду с традиционными инструментами оценки статуса пациентов с алкаптонурией представляется целесообразным применение опросника EQ-5D, отражающего различные параметры КЖ больных: от возможности выполнять действия в повседневной жизни до выраженности боли и депрессии, что позволяет в режиме скрининга получать информацию о функциональных возможностях пациентов и разрабатывать индивидуальную тактику оказания медицинской помощи, в том числе проведения своевременного хирургического лечения.

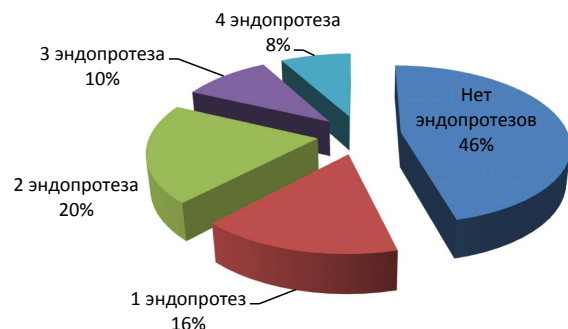


Рис. 2. Эндопротезирование суставов у больных алкаптонурией ($n=50$)

3. Показатели КЖ могут быть действенным инструментом мониторинга эффективности проводимой терапии и оценки прогрессирования заболевания.

Прозрачность исследования

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия

рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zatkova A. An update on molecular genetics of Alkaptonuria (AKU). *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:1127–1136. doi: 10.1007/s10545-011-9363-z
2. Taylor AM, Wlodarski B, Prior IA, Wilson PJM, Jarvis JC, Ranganath LR, et al. Ultrastructural examination of tissue in a patient with alkaptonuric arthropathy reveals a distinct pattern of binding of ochronotic pigment. *Rheumatology*. 2010;49:1412–1414. doi: 10.1093/rheumatology/keq027
3. Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Berardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of alkaptonuria. *Engl J Med*. 2002;347:2111–2221. doi: 10.1056/NEJMoa021736
4. Башкова ИБ, Кичигин ВА, Безлюдная НВ, Степанов ЕГ, Ковалев ДВ, Карпукhin AC, и др. Охроноз: трудности постановки диагноза в практике врача-клинициста. *Трудный пациент*. 2016;10–11:40–45. [Bashkova IB, Kichigin VA, Bezluidnaya NV, Stepanov EG, Kovaliov DV, Karpukhin AS, et al. Ochronosis: Difficulties of diagnosis in the practice of a clinician. *Trudnyy patsiyent = Difficult Patient*. 2016;10–11:40–45 (In Russ.)].
5. Ozmanevra R, Güran O, Karatosun V, Günel I. Total knee arthroplasty in ochronosis: A case report and critical review of the literature. *Ekleml Hastalik Cerrahisi*. 2013;24:169–172. doi: 10.5606/ehc.2013.36
6. The EuroQol group. EuroQol – a new facility for the measurement of health related quality of life. *Health Policy*. 1990;16:199–208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9
7. Brooks R, the EuroQol Group. EuroQol: The current state of play. *Health Policy*. 1996;37:53–72. doi: 10.1016/0168-8510(96)00822-6
8. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. A social tariff for EuroQol: Results from a UK general population survey. Discussion paper. York: University of York; 1995:138.
9. Torrance G, Thomas WH, Sackett DL. A utility maximization model for evaluation of health care programs. *Health Serv Res*. 1972;7:118–133.
10. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: A measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. 2001;33(5):337–343. doi: 10.3109/07853890109002087
11. Амирджанова ВН, Эрдес ШФ. Валидация русской версии общего опросника EuroQol-5D (EQ-5D). *Научно-практическая ревматология*. 2007;45(3):69–76. [Amirdjanova VN, Erdes SF. Validation of general questionnaire EuroQol-5D (EQ-5D). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2007;45(3):69–76 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2007-691
12. Perry MB, Suwannarat P, Furst GP, Gahl WA, Gerber LH. Musculoskeletal findings and disability in alkaptonuria. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2280–2285.
13. Cox TF, Psarelli EE, Taylor S, Shepherd HR, Robinson M, Barton G, et al. Subclinical ochronosis features in alkaptonuria: A cross-sectional study. *BMJ Innovations*. 2019;5(2-3):82–91. doi: 10.1136/bmjinnov-2018-000324
14. Rudebeck M, Scott C, Sireau N, Ranganath L. A patient survey on the impact of alkaptonuria symptoms as perceived by the patients and their experiences of receiving diagnosis and care. *JIMD Reports*. 2020;53:71–79. doi: 10.1002/jmd2.12101
15. Spiga O, Cicaloni V, Fiorini C, Trezza A, Visibelli A, Millucci L, et al. Machine learning application for development of a data-driven predictive model able to investigate quality of life scores in a rare disease. *Orphanet J Rare Dis*. 2020;15:46. doi: 10.1186/s13023-020-1305-0
16. Gallagher JA, Dillon JP, Sireau N, Timmis O, Ranganath LR. Alkaptonuria: An example of a fundamental disease – a rare disease with important lessons for more common disorders. *Semin Cell Dev Biol*. 2016;52:53–57. doi: 10.1016/j.semcdb.2016.02.020
17. Pathak SK, Kumar N, Bagtharia P. Alkaptonuria and multilevel intervertebral disc calcification. *Joint Bone Spine*. 2020;87(3):259. doi: 10.1016/j.jbspin.2020.01.004

Кузин А.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1262-932X>

Амирджанова В.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>

Зайцева Е.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9092-9398>

Долженкова Е.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4992-7953>