

# Случай успешного применения сарилумаба при вторичном амилоидозе почек у пациентки с ревматоидным артритом

Л.А. Смирнова, О.В. Симонова, Е.Н. Сухих, А.О. Шилиева

ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России 610998, Российская Федерация, г. Киров, ул. Карла Маркса, 112

Kirov State Medical University 610998, Russian Federation, Kirov, Karla Marksa str., 112

**Контакты:** Смирнова Людмила Анатольевна, [estola70@mail.ru](mailto:estola70@mail.ru)  
**Contacts:** Lyudmila Smirnova, [estola70@mail.ru](mailto:estola70@mail.ru)

**Поступила** 07.04.2022  
**Принята** 13.09.2022

Приведено клиническое наблюдение успешного применения ингибитора интерлейкина 6 (ИЛ-6) сарилумаба при вторичном амилоидозе почек у пациентки с активным серопозитивным ревматоидным артритом. Данное осложнение подтверждено биопсией слизистой прямой кишки. Представленный клинический пример демонстрирует достаточно быстрое, в течение пяти лет от дебюта заболевания, развитие вторичного амилоидоза почек с формированием стойкого нефротического синдрома, резистентного к терапии циклофосфаном и ритуксимабом. Назначение ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба способствовало снижению клинико-лабораторной активности основного заболевания, уменьшению выраженности суточной протеинурии, но не позволило достигнуть полного эффекта. Применение другого ингибитора ИЛ-6 сарилумаба привело к полному регрессу нефротического синдрома с нормализацией общего анализа мочи, показателей биохимического анализа крови (общего белка, альбумина, общего холестерина) на фоне стойкой клинико-лабораторной ремиссии ревматоидного артрита.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, вторичный амилоидоз почек, нефротический синдром, хроническая болезнь почек, ингибитор интерлейкина 6, генно-инженерная биологическая терапия

**Для цитирования:** Смирнова ЛА, Симонова ОВ, Сухих ЕН, Шилиева АО. Случай успешного применения сарилумаба при вторичном амилоидозе почек у пациентки с ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(4):599–602.

## CASE OF SUCCESSFUL USE OF SARILUMAB IN SECONDARY RENAL AMYLOIDOSIS IN A PATIENT WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Lyudmila A. Smirnova, Olga V. Simonova, Ekaterina N. Sukhikh, Anastasia O. Shilyaeva

Clinical observation of the successful use of the interleukin 6 (IL6) inhibitor sarilumab in secondary renal amyloidosis in a patient with active seropositive rheumatoid arthritis, is presented. This complication was confirmed by biopsy of rectum. The presented clinical example demonstrates a fairly rapid, within five years from the onset of the disease, the development of secondary renal amyloidosis with the formation of a persistent nephrotic syndrome that is resistant to therapy with cyclophosphamide and rituximab. Prescription of the IL6 inhibitor tocilizumab contributed to a decrease in the clinical and laboratory activity of the underlying disease, a decrease in the severity of daily proteinuria, but did not allow to achieve the full effect. The use of another IL6 inhibitor – sarilumab, led to a complete regression of nephrotic syndrome with normalization of general urine analysis, biochemical blood tests – total protein, albumin, total cholesterol, against the background of stable clinical and laboratory remission of rheumatoid arthritis.

**Key words:** rheumatoid arthritis, secondary renal amyloidosis, nephrotic syndrome, chronic kidney disease, interleukin 6, genetic engineering biological therapy

**For citation:** Smirnova LA, Simonova OV, Sukhikh EN, Shilyaeva AO. Case of successful use of sarilumab in secondary renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(4):599–602 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2022-599-602

Ревматоидный артрит (РА) — ауто-иммунное ревматическое заболевание, характеризующееся развитием хронического эрозивно-деструктивного артрита с вовлечением в патологический процесс внутренних органов. Висцеральные проявления при РА, в том числе поражение почек, могут оказывать существенное влияние на прогноз заболевания [1, 2].

Тесная взаимосвязь хронической болезни почек (ХБП) с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности влияет на выживаемость больных РА [3]. Частота поражения почек при РА варьирует от 20,3 до 43,6%, что превышает популяционный уровень в 2 раза; при этом динамическое наблюдение позволяет выявить прогрессирование ХБП в 25% случаев [1, 4]. При данном заболевании возможно поражение различных структур

почек: почечных клубочков, сосудов, канальцев и интерстиция. При этом характер и выраженность мочевого синдрома, а также клинических проявлений нефропатии не всегда четко коррелируют с определенным морфологическим вариантом поражения почек, что в большинстве случаев требует проведения биопсии почки и морфологической верификации диагноза. Наиболее частыми морфологическими формами поражения почек при РА являются амилоидоз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия, минимальные изменения и интерстициальный нефрит, в том числе обусловленный приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [4, 5]. Довольно большой процент (до 76%) составляют случаи субклинического поражения почек, проявляющегося

изолированной альбуминурией либо канальцевой дисфункцией, подтвержденной обнаружением таких маркеров, как  $\alpha_1$ -микроглобулин и фермент щеточной каемки эпителия канальцев  $\gamma$ -глутаматтранспептидаза [6].

Лидирующую позицию среди всех вариантов нефропатии у больных РА занимает вторичный амилоидоз почек, что в первую очередь связано с недостаточным контролем воспалительной активности болезни и гиперпродукцией предшественника амилоида — белка острой фазы воспаления сывороточного амилоида А (САА), который синтезируется в гепатоцитах под воздействием провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-1 [7]. Наиболее частыми клиническими проявлениями амилоидоза почек при РА являются изолированная протеинурия и нефротический синдром, а при неэффективности лечения — развитие терминальной почечной недостаточности. Известно, что развитие амилоидоза почек ассоциировано с персистирующим повышением уровня С-реактивного белка (СРБ), ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , длительностью и активностью основного заболевания. Увеличение концентрации СРБ коррелирует с другими факторами риска ХБП — повышением артериального давления, высоким уровнем глюкозы и липидов, ожирением. С другой стороны, СРБ может откладываться в эндотелии клубочков и тубулярном эпителии, вызывая тяжелое воспаление, сопровождающееся инфильтрацией тубулоинтерстиция Т-лимфоцитами и макрофагами, а также повышением продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул [8]. Эндотелиальная дисфункция, в свою очередь, вызывает повреждение афферентных артериол и внутриклубочковую гипертензию. Все указанные факторы способствуют развитию терминальной почечной недостаточности при вторичном амилоидозе почек у больных с РА.

В течение длительного времени лечение пациентов с вторичным амилоидозом было малоэффективным. Внедрение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) позволило не только активно воздействовать на системный воспалительный процесс при РА, но и влиять на течение вторичного амилоидоза. В литературе имеются данные об улучшении функции почек у больных РА с амилоидозом на фоне терапии ингибиторами ФНО- $\alpha$  [9, 10]. Ряд исследований демонстрируют эффективность ингибитора ко-стимуляции Т-лимфоцитов (абатацепт) в терапии АА-амилоидоза [11, 12]. Однако достичь полной нормализации уровня САА с их помощью удается не всегда. При назначении ингибитора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба (ТЦЗ) отмечалось снижение выработки острофазовых маркеров воспаления, включая САА, что способствует регрессу амилоидных депозитов и обеспечивает уменьшение выраженности клинических симптомов АА-амилоидоза [13, 14].

Приводим собственное наблюдение клинического случая развития вторичного амилоидоза почек при РА с полным регрессом нефротического синдрома на фоне применения ингибитора ИЛ-6 сарилумаба.

*Больная Ф., 60 лет. Больной себя считает с 2006 г., когда появился симметричный артрит проксимальных межфаланговых суставов (ПФС) стоп. Через год присоединились боли в плечевых, коленных и лучезапястных суставах, длительная утренняя скованность. Отмечалось повышение уровня ревматоидного фактора (РФ) до 121 Ме/л (норма 0–14 Ме/л). Тогда же установлен диагноз РА. Назначен метотрексат (МТ) в дозе 10 мг/нед.*

*В дальнейшем в клинической картине преобладал выраженный рецидивирующий синовит левого коленного сустава. В период с 2008 по 2012 г. наблюдалась в структуре городской ревматологической службы. Отмечалась сохраняющаяся лабораторная активность заболевания, частые госпитализации в ревматологическое отделение Городской клинической больницы № 6 с рецидивирующими синовитами коленных суставов. С июля 2010 г. получала комбинированную базисную терапию МТ в дозе 12,5 мг/нед. и сульфасалазином в дозе 1 г/сут. С того же времени к терапии добавлен метилпреднизолон по 12 мг/сут.*

*В апреле 2011 г. осмотрена ревматологом Кировской областной клинической больницы. Сохранялась клинико-лабораторная активность заболевания: скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 36 мм/ч; СРБ — 52 мг/л (норма 0–5 мг/л); антитела к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП) — 95 Ме/л (норма 0–20 Ме/л); РФ — 72 Ме/л. На рентгенограмме кистей и стоп признаки РА 2–3-й стадии. В августе 2012 г. проведен курс лечения ритуксимабом (РТМ) в суммарной дозе 2000 мг. На этом фоне динамика незначительная: сохранялась умеренная активность заболевания (оценка по DAS28 (Disease Activity Score 28) — 3,59); СОЭ — 18 мм/ч; оценка боли по визуальной аналоговой шкале — 55 мм; АЦЦП — 95 Ме/л.*

*Впервые изменения в общем анализе мочи (ОАМ) выявлены в августе 2012 г.: протеинурия — 0,32 г/л; лейкоцитурия — 10–15 в поле зрения; эритроцитурия — 5–10 в поле зрения; суточная потеря белка — 0,84 г/сут. В биохимическом анализе крови: креатинин — 59,3 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI — 103 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Проведено обследование для исключения амилоидоза почек. Окраска биоптата слизистой прямой кишки на амилоид от 26.09.2012 положительная; наблюдается отложение амилоидных масс в стенках капилляров, в подслизистом слое. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявлены диффузные изменения паренхимы почек, проявляющиеся умеренным повышением эхогенности коркового слоя. В клинической картине основного заболевания на первый план выступали проявления рецидивирующего синовита левого коленного сустава с формированием кисты Бейкера. Пациентка осмотрена травматологом, рекомендовано тотальное эндопротезирование (ТЭП) левого коленного сустава, которое было проведено 15.08.2012. После выявления вторичного амилоидоза МТ и сульфасалазин были отменены и назначен азатиоприн в суточной дозе 100 мг. Данный препарат пациентка получала до конца 2015 г. Эффекта от проводимой терапии азатиоприном не наблюдалось. К этому времени у больной сформировался развернутый нефротический синдром: массивная протеинурия — 4,95 г/сут.; гипопроteinемия — 50,8 г/л; выраженная гипоальбуминемия — 17,9 г/л; гиперхолестеринемия — 8,93 ммоль/л; отеки голеней; появилась симптоматическая артериальная гипертензия.*

*С декабря 2015 по июнь 2018 г. пациентка находилась под наблюдением нефролога. Получала циклофосфан (ЦФ) по 400 мг 1 раз в 3 недели (суммарная доза за вышеуказанный период — 13,2 г). Кроме этого принимала преднизолон по 10 мг/сут., ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, препараты железа, статины, получала белково-заместительную терапию. Несмотря на проводимое лечение, отмечалась отрицательная динамика нефротического синдрома: прогрессировала протеинурия до 5 г/сут., гипопроteinемия — 43,8 г/л, гипоальбуминемия — 15,9 г/л.*

В связи со стойкостью поражения почек было принято решение о назначении ГИБП. В августе 2018 г. проведен курс лечения РТМ в дозе 2000 мг. На этом фоне отмечалась положительная динамика со стороны суставного синдрома, снижение уровня СРБ до 7 мг/л, однако сохранялось повышение СОЭ до 78–92 мм/ч в связи с выраженной диспротеинемией в рамках нефротического синдрома. Терапия РТМ осложнилась развитием тяжелого рожистого воспаления правой голени с формированием трофической язвы. Протеинурия оставалась на прежнем уровне. Получала активную антибактериальную терапию кларитромицином и ципрофлоксацином, на фоне которой отмечалось развитие острого поражения почек с исходом в ХБП; СКФ по СКД-EPI составила 43 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

В феврале 2019 г. инициирована монотерапия ТЦЗ в дозе 4 мг/кг. Доза ТЦЗ оставлена без изменений, т. к. при введении препарата в полной дозировке (8 мг/кг) у пациентки развилась лейкопения до  $2,5 \times 10^9/\text{л}$ . На фоне терапии ТЦЗ (всего проведено 15 введений) отмечалась положительная динамика по суставному синдрому, нормализация СОЭ и уровня СРБ, снижение суточной протеинурии до 4 г/сут. Доза метилпреднизолона снижена до 4 мг/сут. Эффект от терапии расценен как неполный. Ввиду сохраняющегося умеренного суставного синдрома и массивной протеинурии принято решение о замене ТЦЗ на сарилумаб в дозе 200 мг подкожно 1 раз в 2 недели (с 14.04.2020). К сентябрю 2020 г. отмечено уменьшение суточной протеинурии до 2 г, нормализация мочевого осадка. В 2021 г. отмечалась незначительная протеинурия до 1 г; креатинин — 118 мкмоль/л; СКФ по СКД-EPI — 43 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. С февраля 2021 г. принимает метилпреднизолон по 2 мг/сут.

К марту 2022 г. достигнута клинко-лабораторная ремиссия основного заболевания: СОЭ — 5 мм/ч; СРБ — 2,66 мг/л; оценка по DAS28 — 2,06. Значительно уменьшилась потребность в глюкокортикоидах, отмечалась стойкая нормализация содержания белка в моче и показателей мочевого осадка. В ОАМ белок не определяется; эритроциты — 0 в поле зрения; лейкоциты — 1–2 в поле зрения; СКФ по СКД-EPI — в пределах 40–45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. В ОАМ сохраняется стойкая умеренная лейкопения до  $2,8\text{--}3,5 \times 10^9/\text{л}$ , что потребовало увеличить интервал между введениями сарилумаба до 3 недель.

**Поставлен клинический диагноз:**

Ревматоидный артрит, серопозитивный, развернутая клиническая стадия, медикаментозная ремиссия (оценка по DAS28 — 2,06), Рентгенологическая стадия 3, эрозивный, АЦЦП-позитивный, функциональный класс 2.

Вторичный гонартроз 3-й стадии с рецидивирующим синовитом.

Остеопороз смешанного генеза (стероидный, постменопаузальный).

Вторичный системный амилоидоз с поражением почек (в анамнезе — нефротический синдром). Симптоматическая артериальная гипертензия. ХБП (СКФ по СКД-EPI — 43 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

На сегодняшний день принимает метилпреднизолон по 2 мг/сут., омега-3, препараты кальция, холекальциферол,

периндоприл, аторвастатин, алендроновую кислоту. НПВП использует только местно в виде мазей.

Широкое применение ГИБП значительно изменило течение и исходы различных ревматических заболеваний, а также частоту и структуру почечных проявлений, связанных с высокой воспалительной активностью основного процесса [10, 12, 15].

Описанный случай отражает взаимосвязь высокой активности РА, недостаточного контроля системного воспалительного процесса вследствие неэффективности базисной терапии и довольно быстрого развития вторичного амилоидоза почек. Начальные изменения в виде незначительной протеинурии появились через 5 лет от постановки диагноза, а развернутый нефротический синдром сформировался через 2 года. Течение ХБП осложнила активная антибактериальная терапия по поводу рожистого воспаления как инфекционного осложнения терапии РТМ.

Длительный период лечения амилоидоза почек с неоднократной сменой базисной терапии отражает сложности лечения данного осложнения. Неполный эффект от применения ТЦЗ, по нашему мнению, может быть связан с неблагоприятной реакцией в виде лейкопении, что не позволило назначить полную дозу препарата (8 мг/кг). Первоначальный частичный успех терапии ингибитором ИЛ-6 стал предпосылкой для применения другого препарата из данной группы — сарилумаба.

В настоящее время в клинической практике для лечения ревматических заболеваний, в первую очередь РА, используются три ингибитора ИЛ-6 — ТЦЗ, сарилумаб и олокизумаб. ТЦЗ представляет собой рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6, селективно связывающееся как с растворимыми, так и с мембранными рецепторами ИЛ-6 и подавляющее их. Сарилумаб — полностью человеческое моноклональное антитело к рецептору ИЛ-6. Эти препараты разработаны для терапии РА и показали хорошие клинические результаты [16, 17].

Применение сарилумаба у данной пациентки позволило достигнуть существенных успехов в терапии нефротического синдрома уже через полгода и полной нормализации ОАМ — к концу 2021 г. (менее чем через 2 года от назначения сарилумаба). Таким образом, представленный клинический пример демонстрирует возможности современного лечения ГИБП активного ревматоидного артрита, резистентного к терапии и осложненного вторичным амилоидозом почек.

#### **Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

#### **Декларация о финансовых и иных взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.



## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(2):206-213. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010
- Listing J, Kekow J, Manger B, Burmester GR, Pattloch D, Zink A, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415-421. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021
- Оранский СП. Хроническая болезнь почек при ревматоидно артрит: ассоциация с сердечно-сосудистым риском. *Фундаментальные исследования.* 2013;12(2):285-288. [Oranskiy SP. Chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis: Association with cardiovascular risk. *Fundamental Research.* 2013;12(2):285-288 (In Russ.)].
- Чеботарева НВ, Гуляев СВ, Андросова ТВ, Милованова ЛЮ. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек. *Терапевтический архив.* 2019;91(5):129-133. [Chebotareva NV, Guliaev SV, Androsova TV, Milovanova LU. Chronic kidney disease in rheumatoid arthritis patients: Prevalence, risks factors, histopathological variants. *Terapevticheskii arkhiv.* 2019;91(5):129-133 (In Russ.)]. doi: 10.1002/art.1780380213
- Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, Morita Y, Hashimoto H, Yamamura M. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol.* 2002;12(2):148-154. doi: 10.3109/s101650200025
- Ребров АП, Тяпкина МА, Волошина ЕВ. Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом. *Лечащий врач.* 2012;4:40-42. [Rebrov AP, Tyapkina MA, Voloshina EV. Subclinical failure of kidneys in patients with rheumatoid arthritis. *Lechaschi vrach.* 2012;4:40-42 (In Russ.)].
- Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN, Ikeda SI, Merlini G, Saraiva MJ, et al. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: Chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid.* 2016;23(4):209-213. doi: 10.1080/13506129.2016.1257986
- Li ZI, Chung AC, Zhou L, Huang XR, Liu F, Fu P, et al. C-reactive protein promotes acute renal inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy in mice. *Lab Invest.* 2011;91(6):837-851. doi: 10.1038/labinvest.2011.42
- Kim HW, Lee CK, Cha HS, Choe JY, Park EJ, Kim J. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int.* 2015;35(4):727-734. doi: 10.1007/s00296-014-3146-4
- Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Hassan F, Thomas F, Yamagata K, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2018;93(5):1207-1216. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.025
- Nakamura T, Kumon Y, Hirata S, Takaoka H. Abatacept may be effective and safe in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):501-508.
- Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Etanercept can induce resolution of renal deterioration in patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2010;29(12):1395-1401. doi: 10.1007/s10067-010-1469-4
- Okuda Y. AA amyloidosis — Benefits and prospects of IL-6 inhibitors. *Mod Rheumatol.* 2019;29(2):268-274. doi: 10.1080/14397595.2018.1515145
- Sato H, Sakai T, Sugaya T, Otaki Y, Aoki K, Ishii K, et al. Tocilizumab dramatically ameliorated life-threatening diarrhea due to secondary amyloidosis associated with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 2009;28(9):1113-1136. doi: 10.1007/s10067-009-1185-0
- Симонова ОВ, Сухих ЕН, Смирнова ЛА, Тимин МВ. Клинический случай успешной трансплантации почки у пациента с вторичным амилоидозом на фоне анкилозирующего спондилоартрита. *Лечащий врач.* 2020;1:36-38. [Simonova OV, Sukhikh EN, Smirnova LA, Timin MV. Clinical case of a successful kidney transplantation in a patient with secondary amyloidosis and ankylosing spondylitis. *Lechaschi vrach.* 2020;1:36-38 (In Russ.)].
- Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovinsky J, Alecock E, et al.; OPTION Investigators. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): A double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet.* 2008;371(9617):987-997. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60453-5
- Насонов ЕЛ. Применение тоцилизумаба при ревматоидном артрит: новые данные. *Научно-практическая ревматология.* 2011;(6):46-56. [Nasonov EL. Use of tocilizumab for rheumatoid arthritis: New evidence. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2011;(6):46-56 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2011-521

Смирнова Л.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6065-2647>

Симонова О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6021-0486>

Сухих Е.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0194-3698>

Шиляева А.О. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7901-4514>