

Влияние олокизумаба на боль, оценку активности болезни пациентом, нарушение функции и утомляемость у больных ревматоидным артритом: метаанализ рандомизированных и наблюдательных исследований

А.Е. Каратеев¹, В.А. Вороненко², А.Н. Егорова², Е.Ю. Полищук¹, М.А. Королев³, А.М. Лиля^{1,4}, А.А. Баранов⁵, Н.А. Лапкина⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

²АО «Р-Фарм» 119421, Российская Федерация, Москва, Ленинский просп., 111, корп. 1

³Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» 630117, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Арбузова, 6

⁴ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России 125993, Российская Федерация, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России 150000, Российская Федерация, Ярославль, ул. Революционная, 5

¹V.A. Nasonova
Research Institute
of Rheumatology

Олокизумаб (ОКЗ) — моноклональное антитело, связывающее интерлейкин 6 в плазме крови и тем самым оказывающее выраженное противовоспалительное действие при ревматоидном артрите (РА). Подавляя активность РА, ОКЗ значительно снижает выраженность основных симптомов РА, которые относятся к параметрам, оцениваемым самим пациентом (ПОСП).

Цель исследования — оценить влияние олокизумаба на параметры, оцениваемые самим пациентом, по данным метаанализа рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и наблюдательных исследований.

Материалы и методы. Мы провели поиск публикаций за период с января 2014 г. по июнь 2025 г. в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, eLibrary по ключевым словам «олокизумаб», «ревматоидный артрит», «patients reported outcomes»: боль, PtGA, HAQ-DI, FACIT-F. В дальнейшем был проведен метаанализ серии исследований, соответствующих критериям отбора, в которых, помимо других показателей эффективности ОКЗ, изучалось его влияние на ПОСП: интенсивность боли (по визуальной аналоговой шкале и числовой рейтинговой шкале), оценку активности болезни пациентом (ОАБП), нарушение функции по индексу HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire — Disability Index) и утомляемость (по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue)). Оценивалась эффективность ОКЗ в наиболее часто используемом режиме — подкожные инъекции 64 мг каждые 4 нед.

Результаты. Для проведения метаанализа было отобрано 5 РКИ II–III фазы и 4 наблюдательных исследования в реальной клинической практике ($n=3013$). Согласно полученным данным, через 12 и 24 нед. от начала терапии на фоне лечения ОКЗ отмечалась выраженная положительная динамика ПОСП. Так, динамика (средняя разность) боли к 24-й нед. составила $-33,29$ (95% доверительный интервал (95% ДИ): $-39,53$; $-27,07$); ОАБП к 24-й нед. $-28,62$ (95% ДИ: $-33,87$; $-23,37$), индекса HAQ к 12-й нед. $-0,24$ (95% ДИ: $-0,35$; $-0,13$), FACIT-F к 24-й нед. $8,80$ (95% ДИ: $5,81$; $11,79$). Полученные данные имели умеренную или высокую гетерогенность (показатель $I^2>25\%$). Динамика ПОСП в РКИ и наблюдательных исследованиях носила однонаправленный и близкий характер.

Заключение. ОКЗ оказывает статистически значимое позитивное влияние на ПОСП при РА. ОКЗ может рассматриваться как эффективное средство для лечения больных РА с хронической болью и утомляемостью.

Ключевые слова: метаанализ, ревматоидный артрит, олокизумаб, PROs, боль, оценка пациентом активности болезни, функция, утомляемость

Для цитирования: Каратеев АЕ, Вороненко ВА, Егорова АН, Полищук ЕЮ, Королев МА, Лилля АМ, Баранов АА, Лапкина НА. Влияние олокизумаба на боль, оценку активности болезни пациентом, нарушение функции и утомляемость у больных ревматоидным артритом: метаанализ рандомизированных и наблюдательных исследований. *Научно-практическая ревматология*. 2026;64(2):149–159.

IMPACT OF OLOKIZUMAB ON PAIN, PATIENT GLOBAL ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY, FUNCTIONAL IMPAIRMENT, AND FATIGUE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED AND OBSERVATIONAL STUDIES

Andrey E. Karateev¹, Vasily A. Voronenko², Alina N. Egorova², Elena Yu. Polishchuk¹, Maxim A. Korolev³, Aleksander M. Lila^{1,4}, Andrey A. Baranov⁵, Natalya A. Lapkina⁵

Olokizumab (OKZ) is a monoclonal antibody that binds interleukin 6 in the blood plasma, thereby exerting a pronounced anti-inflammatory effect in rheumatoid arthritis (RA). In addition to its effect on RA disease activity, OKZ significantly reduces the severity of key RA symptoms, which are referred to as patient-reported outcomes (PROs).

The aim — to evaluate the effect of olokizumab on patient-reported outcomes using data from a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies.

Materials and methods: We searched PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, and eLibrary for publications from January 2014 to June 2025 using the keywords “olokizumab”, “rheumatoid arthritis”, and “patient-reported outcomes”: pain, PtGA, HAQ-DI, and FACIT-F. A meta-analysis was then conducted of a series of studies that met the selection criteria. In addition to the effect of OKZ on RA disease activity, it also examined its effect on PROs: pain (visual analog scale, 0–100 numeric rating scale), patient global assessment (PtGA), functional impairment (HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire — Disability Index)), and fatigue (FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy — Fatigue)). The efficacy of OKZ in the most commonly used regimen — subcutaneous injections of 64 mg every 4 weeks — was assessed.

115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A
²JSC R-Pharm 119421, Russian Federation, Moscow, Leninsky avenue, 111, корпус 1

³Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences 630117, Russian Federation, Novosibirsk, Arbuzova str., 6
⁴Russian 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
⁵Yaroslavl State Medical University 150000, Russian Federation, Yaroslavl, Revolyutsionnaya str., 5

Контакты: Каратеев Андрей Евгеньевич, aekarat@yandex.ru
Contacts: Andrey Karateev, aekarat@yandex.ru

Поступила 20.02.2026
Принята 11.03.2026

Results. Five phase II–III RCTs and four observational studies in real-world clinical practice ($n=3013$) were selected for the meta-analysis. According to the data obtained, significant positive dynamics in PROs were observed after 12 and 24 weeks from the start of therapy with OKZ treatment. Thus, pain dynamics by 24 weeks (mean difference) was -33.29 (95% confidential interval (95% CI): -27.07), PtGA dynamics at 24 weeks was -28.62 (95% CI: -33.87 ; -23.37), HAQ-DI dynamics at 12 weeks was -0.24 (95% CI: -0.35 ; -0.13), and FACIT-F at 24 weeks was 8.80 (95% CI: 5.81 ; 11.79). The data obtained had moderate to high heterogeneity (I^2 index $>25\%$). The dynamics of PROs in RCTs and observational studies were unidirectional and similar.

Conclusion. OKZ has a significant positive effect on PROs in RA. OKZ can be considered as an effective treatment for patients with RA, chronic pain, and fatigue.

Key words: meta-analysis, rheumatoid arthritis, olokizumab, PROs, pain, patient-assessed disease activity, function, fatigue

For citation: Karateev AE, Voronenko VA, Egorova AN, Polishchuk EYu, Korolev MA, Lila AM, Baranov AA, Lapkina NA. Impact of olokizumab on pain, patient global assessment of disease activity, functional impairment, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis: A meta-analysis of randomized and observational studies. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2026;64(2):149–159 (In Russ.). doi: 10.47360/1995-4484-2026-149-159

Главной целью лечения ревматоидного артрита (РА), согласно общепризнанной стратегии лечения до достижения цели, является достижение ремиссии/низкой воспалительной активности (НВА) заболевания [1]. Кроме этого, терапия должна обеспечивать существенное улучшение качества жизни пациента [2, 3]. Приемлемое качество жизни определяется, прежде всего, отсутствием или минимальной выраженностью основных симптомов РА, вызывающих наибольшее беспокойство, которые входят в число параметров, оцениваемых самим пациентом (ПОСП/PROs (patient reported outcomes)). К ним относятся такие мучительные проявления болезни, как хроническая боль, нарушение функции и усталость. Успешный контроль этих симптомов является принципиальным критерием эффективности терапии РА с точки зрения пациента. Поэтому выбор базисной терапии для лечения РА зависит не только от возможности достижения ремиссии/НВА, но и от способности препарата максимально быстро улучшать ПОСП [4, 5]. Это особенно важно, поскольку даже при достижении ремиссии/низкой активности РА у 20–50% пациентов сохраняются резидуальные боль и усталость [6].

Согласно современным представлениям, развитие симптомов при РА носит комплексный характер. Так, основными элементами патогенеза хронической боли при РА являются повреждение ткани сустава, вызванное аутоиммунной реакцией и воспалением, периферическая сенситизация ноцицепторов, ноципластические процессы и центральная сенситизация, а также психоэмоциональные нарушения (депрессия, тревога, катастрофизация) [1, 7].

Важную роль в развитии боли, усталости и психоэмоциональных нарушений при РА играет повышенный уровень интерлейкина (ИЛ) 6. Этот цитокин секретируется макрофагами, дендритными клетками, нейтрофилами, фибробластоподобными синовиоцитами, тучными клетками, Т- и В-лимфоцитами. Контактируя со специфическим рецептором

ИЛ-6 (ИЛ6Р- α) и гликопротеином 130 (gp130), ИЛ-6 через сигнальный путь JAK1, JAK2, TYK2/STAT1,3 активирует экспрессию ряда генов, ответственных за синтез медиаторов боли и нейротрансмиттеров. ИЛ-6 способен активировать периферические болевые рецепторы и взаимодействовать с центральными структурами ноцицептивной системы (через клетки микроглии и резидентные макрофаги), вызывая гипералгезию. Имеются данные о том, что ИЛ-6 может участвовать в развитии т. н. невоспалительной боли, характерной для фибромиалгии [8, 9].

Генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), блокирующие эффекты ИЛ-6, в настоящее время являются одними из наиболее популярных средств для лечения РА. Для этих препаратов показан высокий терапевтический потенциал в отношении достижения и удержания ремиссии/НВА. Кроме того, ингибиторы ИЛ-6 обладают значительным симптоматическим действием, по выраженности которого они не уступают или превосходят другие ГИБП [8, 10].

Олокизумаб (ОКЗ) — гуманизированное моноклональное антитело IgG4 κ , которое связывает ИЛ-6 в плазме крови и предотвращает формирование сигнального комплекса ИЛ-6 + ИЛ-6Р + gp130, тем самым прерывая каскад провоспалительных реакций. Эффективность ОКЗ при лечении РА была подтверждена в серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) — CREDO I, CREDO II, CREDO III — в сравнении с плацебо и ингибитором фактора некроза опухоли (ФНО) α адалимумабом, а также соответствующими метаанализами [11–14].

Важно отметить, что ОКЗ показал хорошую эффективность и в отношении основных ПОСП — боли, оценки активности болезни пациентом (ОАБП), нарушения функции и усталости. В частности, преимущество комбинации ОКЗ и метотрексата (МТ) в сравнении с комбинацией плацебо и МТ по уменьшению боли, ОАБП, улучшению функционального статуса (по индексу

HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire – Disability Index) и снижению усталости (по FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue)) было продемонстрировано в работе Е.Л. Насонова и соавт. [15] Недавно проведенное наблюдательное исследование ПРОЛОГ также показало хорошие результаты применения ОКЗ в отношении основных симптомов РА, включая признаки центральной сенситизации (по опроснику CSI (Central Sensitization Inventory)) [16].

Для подтверждения эффективности ОКЗ в отношении основных симптомов РА нами был проведен метаанализ РКИ и наблюдательных исследований, в которых этот препарат применялся в стандартной дозировке, наиболее широко используемой в реальной практике, – подкожные инъекции 64 мг каждые 4 нед. (64 мг к4н) в комбинации с МТ.

Методология

Систематический обзор и метаанализ были выполнены в соответствии с рекомендациями PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) 2020. Электронный поиск публикаций за период с января 2014 г. по июнь 2025 г. осуществлялся в базах данных PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, eLibrary. Поиск проводился по следующим ключевым словам: олокизумаб, ревматоидный артрит и PROs (боль, PtGA, HAQ-DI, FACIT-F). Результаты лечения оценивались через 12 и 24 нед.

Критерии включения:

1. РКИ (фазы II–III), в которых сравнивались ОКЗ и плацебо у взрослых пациентов с РА, где по крайней мере одна конечная точка представляла собой ПОСП.
2. Открытые или наблюдательные исследования ОКЗ при РА в условиях реальной практики, в которых представлены данные по динамике ПОСП.
3. Исследования, опубликованные в виде журнальных статей на английском или русском языке.

Критерии исключения:

1. Неоригинальные публикации (например, обзоры, комментарии к статьям), исследования и описания случаев заболеваний, отличных от РА, исследования с участием здоровых добровольцев, исследования, в которых не сообщалось о ПОСП.
2. Исследования с неполными или недостаточными данными о результатах.
3. Тезисы научных конференций.
4. Исследования, выполненные на животных.

Два независимых рецензента проверяли названия статей и аннотации, а также оценивали полные тексты статей на соответствие критериям отбора. Разногласия разрешались путем обсуждения.

Результаты поиска

В системах PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane нами было выявлено 50 публикаций, соответствующих выбранным ключевым словам. Из анализа были исключены 11 исследований, не связанных с РА (например, применение ОКЗ при COVID-19, ревматической полимиалгии и системной склеродермии, у здоровых добровольцев),

Поиск исследований по базам данных и регистрам



Рис. 1. Схема отбора публикаций в соответствии с критериями PRISMA 2020: РА – ревматоидный артрит; ОКЗ – олокизумаб; ПОСП – параметры, оцениваемые самим пациентом

8 доклинических исследований, 21 обзор/краткое упоминание о препарате ОКЗ и 2 долгосрочных расширенных исследований без первичных данных по ПОСП.

В итоге в анализ были включены 5 РКИ (два – II фазы, три – III фазы) [15, 17–20] и 3 наблюдательных исследования, выполненных в условиях реальной клинической практики [16, 21–23]. Из 83 русскоязычных публикаций, найденных в системе eLibrary, было включено одно дополнительное наблюдательное исследование (Давидьян С.Ю. и соавт. [24]). Таким образом, суммарно анализ проводился по данным 9 исследований. Схема отбора источников данных в соответствии с критериями PRISMA 2020 представлена на рисунке 1.

Получение данных

В анализ включены результаты двух 24-недельных РКИ II фазы для оценки эффективности и безопасности ОКЗ у пациентов с РА и недостаточным ответом на ингибиторы ФНО-α. Поскольку в исследованиях III фазы и в реальной практике ОКЗ применяется в дозе 64 мг каждые 2 недели (к2н) и 64 мг к4н, для обоих исследований включались только результаты оценки применения ОКЗ в дозе 64 мг к4н. В качестве поисковых конечных точек в этих исследованиях оценивалась динамика индекса HAQ в сравнении с исходным уровнем [17, 18].

Также анализировались результаты трех РКИ III фазы программы CREDO. В РКИ CREDO I включено

428 пациентов с недостаточным ответом на МТ, оценивались эффективность и безопасность ОКЗ к4н и к2н в сравнении с плацебо. В CREDO II было включено 1648 пациентов; по своему дизайну исследование было аналогично CREDO I. Исследование CREDO III включало 368 пациентов с недостаточным ответом на ингибиторы ФНО- α . Длительность всех трех исследований составила 24 нед. В этих работах в качестве поисковых конечных точек оценивалась динамика боли, ОАБП, индекса НАQ и FACIT-F за 12 и 24 нед. Помимо динамики данных показателей, в статьях представлены доли пациентов с уменьшением выраженности боли на 30 и 50% и с уровнем боли <10 , <20 и <40 мм. Оценивались также показатели качества жизни по опросникам SF-36 (Short Form 36) и EQ-5D (EuroQol 5 Dimensions), не включенные в данный анализ [15, 19, 20].

Накопленный за период после регистрации препарата опыт применения ОКЗ в реальной практике обобщен в ряде публикаций по результатам наблюдательных исследований. Следует отметить, что наблюдательные исследования отражают сложившуюся клиническую практику применения ОКЗ в режиме к4н (у 83,7% пациентов) [25]. В связи с этим в своей работе мы оценивали именно этот режим терапии. Кроме того, мы включили в анализ только те наблюдательные исследования, в которых в качестве критериев эффективности терапии использовались ПОСП. В исследование А.В. Федоровой и соавт. [21, 22] включено 19 пациентов, ранее ответивших на ритуксимаб, которые были переведены на ОКЗ в связи с повышенным риском тяжелого течения и неблагоприятных исходов COVID-19 при аутоиммунных заболеваниях. Исследование ПРОЛОГ, посвященное оценке симптомов, вызывающих наибольшее беспокойство больных, включало 144 пациента и предусматривало оценку динамики боли, ОАБП и FACIT-F [16]. В исследование Т.А. Лисицыной и соавт. [23] было включено 49 пациентов с РА в сочетании с депрессией разной степени выраженности, у которых в дополнение к основному конечным точкам, включавшим DAS28-CPB (Disease Activity Score 28 с определением С-реактивного белка), CDAI (Clinical Disease Activity Index) и SDAI (Simplified Disease Activity Index), а также динамику симптомов депрессии, определялась выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В исследовании С.Ю. Давидьян и соавт. [24] анализировались результаты применения ОКЗ у пациентов с РА средней и высокой степени активности, включая его влияние на динамику боли.

Данные систематически извлекались с использованием предварительно протестированной формы извлечения, включавшей:

- Описание дизайна исследования и подробное описание публикации.
- Демографические данные участников (возраст, пол, продолжительность РА).
- Особенности вмешательства (доза ОКЗ, схема применения, сопутствующие препараты).
- Результаты по ПОСП: исходные значения и изменения на 12-й и 24-й нед. выраженности боли, ОАБП, индексов НАQ и FACIT-F.

Оценка боли и ОАБП в рамках исследований проводилась с использованием числовой рейтинговой шкалы (ЧРШ) и ВАШ, с помощью которых пациенты самостоятельно отмечали выраженность болевых ощущений и ОАБП; при этом более высокий показатель свидетельствовал о худшем самочувствии. Для данного метаанализа

значения оценки по ЧРШ и ВАШ представлены в мм. Опросник НАQ используется для оценки функционального статуса и включает 20 вопросов, посвященных 8 аспектам повседневной деятельности. Шкала FACIT-F состоит из 40 пунктов и используется для оценки выраженности утомляемости и ее влияния на повседневную жизнь пациентов. Более высокий показатель FACIT-F соответствует меньшей утомляемости пациентов.

Статистический анализ

Статистический анализ выполнялся с использованием программной среды R (версия 4.4.1) с применением пакетов meta и metafor. Основной целью метаанализа являлась оценка эффективности ОКЗ в отношении ПОСП по сравнению с плацебо (в РКИ) либо с исходным уровнем (в наблюдательных исследованиях реальной клинической практики). Оценивались изменения боли, ОАБП, индекса НАQ и FACIT-F на 12-й и 24-й нед. терапии. Для каждого параметра определялись средние значения, стандартные отклонения либо стандартные ошибки, размер выборки. В случаях, когда данные были представлены в виде медианы и межквартильного разброса, значения преобразовывались в средние и стандартные отклонения с использованием метода Wan. Для объединения данных использовалась средняя разность с 95%-м доверительным интервалом (95% ДИ). Объединение эффектов проводилось с использованием модели случайных эффектов по методу DerSimonian – Laird, который учитывал клиническую и методологическую гетерогенность между исследованиями (различия в дизайне, дозах, популяциях и длительности наблюдения). Степень гетерогенности оценивалась по показателю I^2 и критерию χ^2 . Полученные результаты интерпретировались следующим образом: при значении $I^2=0-25\%$ гетерогенность расценивалась как низкая, при 25–50% – как умеренная, при $\geq 50\%$ – как высокая. Результаты метаанализа представлены в виде форест-диаграмм для каждого ПОСП с отдельной визуализацией по временным точкам и схемам дозирования.

Результаты

В итоговый метаанализ были включены два исследования II фазы [17, 18], исследования III фазы [15, 19, 20], составлявшие программу CREDO, а также 4 наблюдательных исследования [16, 21–24]. Помимо первичных и вторичных точек, в этих исследованиях оценивалось влияние ОКЗ на четыре ключевых ПОСП: боль, ОАБП, индекс НАQ, FACIT-F. Все исходы анализировались на 12-й и 24-й нед. терапии для режима дозирования ОКЗ 64 мг к4н. Ниже представлены результаты оценки данных показателей.

Боль

Был проведен анализ динамики выраженности боли для ОКЗ в режиме 64 мг к4н в исследованиях CREDO I–III и трех наблюдательных исследованиях к 12-й и 24-й нед. по сравнению с исходной оценкой.

В метаанализ динамики выраженности боли к 12-й нед. были включены три РКИ CREDO I–III, в которых ОКЗ 64 мг к4н сравнивался с плацебо. Объединенный анализ показал, что терапия ОКЗ сопровождалась

статистически значимым снижением интенсивности боли по сравнению с плацебо со средней разностью $-13,9$ мм по ВАШ (95% ДИ: $-19,5$; $-8,3$; $p < 0,001$; рис. 2). Во всех включенных исследованиях эффект был направлен в пользу ОКЗ, при этом 95% ДИ не пересекали нулевое значение.

Анализ суммарного изменения выраженности боли к 24-й нед. относительно исходного уровня включал данные трех РКИ (CREDO I–III) и трех наблюдательных исследований в реальной клинической практике. Суммарное среднее снижение интенсивности боли по сравнению с исходным уровнем составило $-33,3$ мм (95% ДИ: $-39,5$; $-27,1$; $p < 0,001$; рис. 3), что свидетельствует о выраженном и клинически значимом уменьшении боли на фоне терапии

ОКЗ. Все включенные исследования продемонстрировали уменьшение боли, несмотря на различия в дизайне и характеристиках популяций. Длительность исследования С.Ю. Давидьяна и соавт. составила 12 нед., поэтому в анализ динамики боли к 24-й нед. его результаты не включались.

Оценка активности болезни пациентом

Снижение ОАБП также было статистически и клинически значимым. В метаанализ изменений выраженности ОАБП к 12-й нед. были включены РКИ CREDO I–III. Показано, что терапия ОКЗ сопровождалась статистически значимым снижением ОАБП по сравнению с плацебо

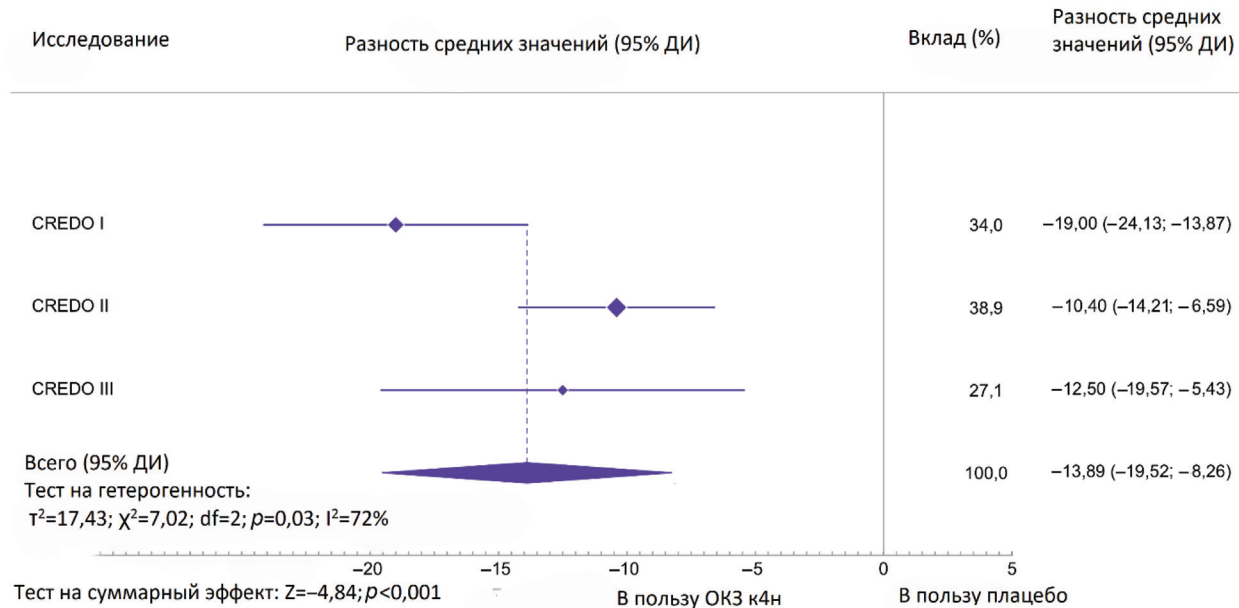


Рис. 2. Средние значения разности для боли на фоне применения олокизумаба (ОКЗ) 64 мг каждые 4 недели (к4н) и плацебо к 12-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

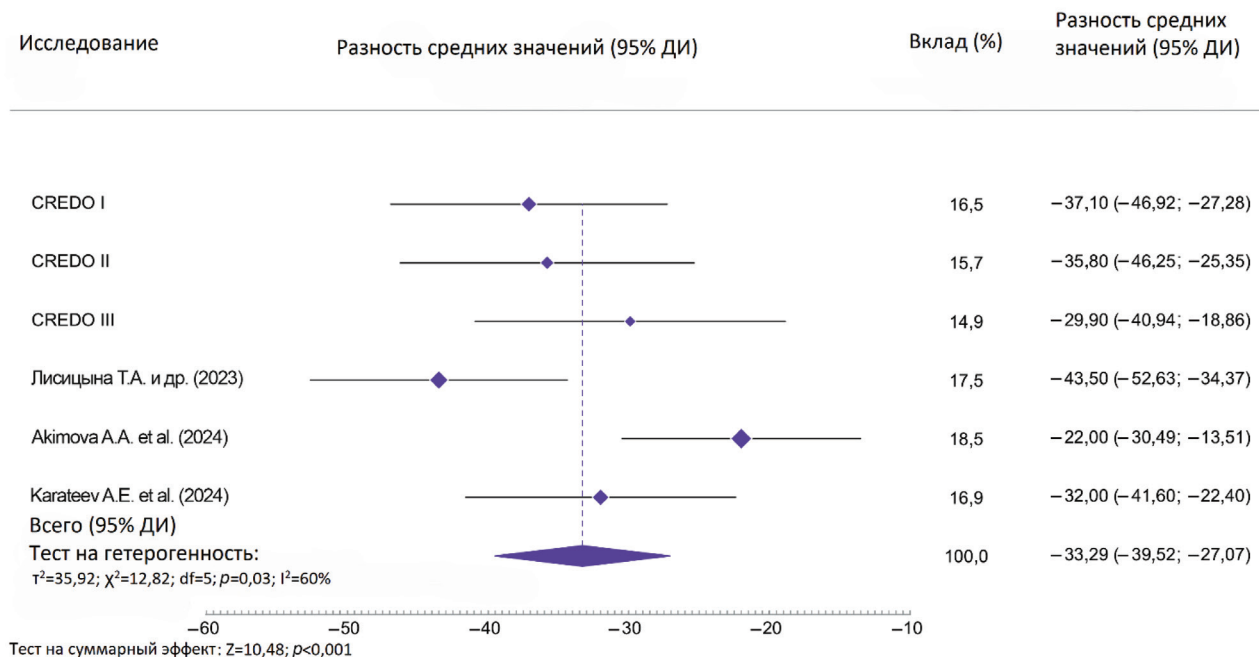


Рис. 3. Средние значения разности для боли на фоне применения олокизумаба (ОКЗ) 64 мг каждые 4 недели и плацебо к 24-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

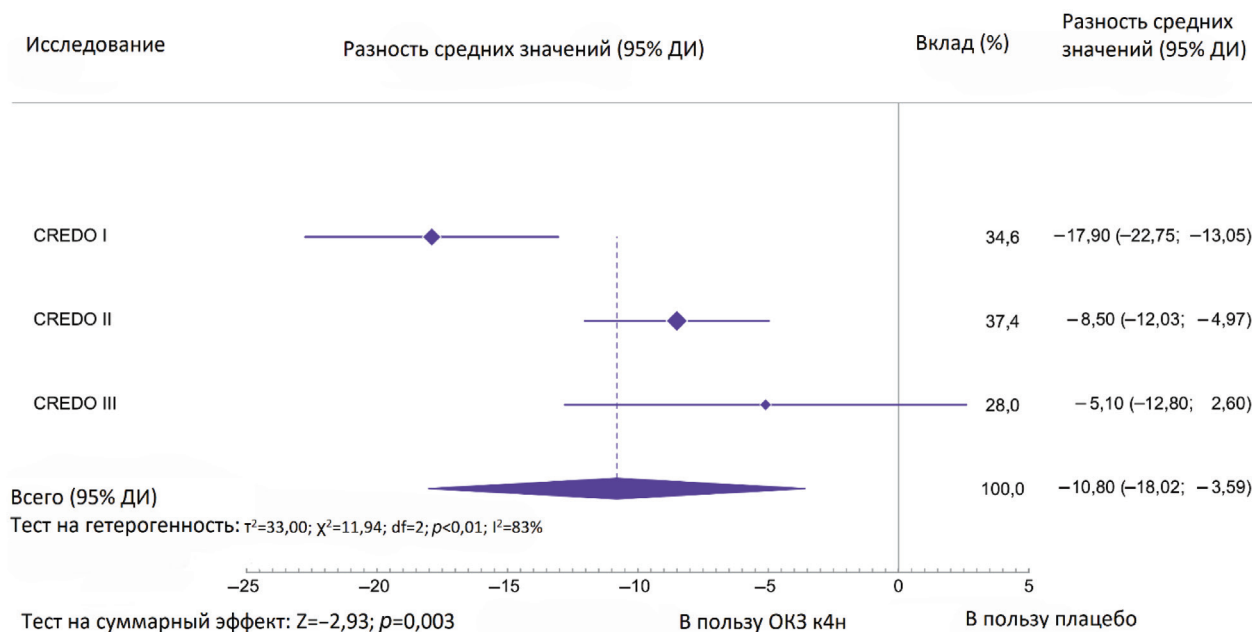


Рис. 4. Средние значения разности для оценки активности болезни пациентом на фоне применения олокизумаба (ОКЗ) 64 мг каждые 4 недели (к4н) и плацебо к 12-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

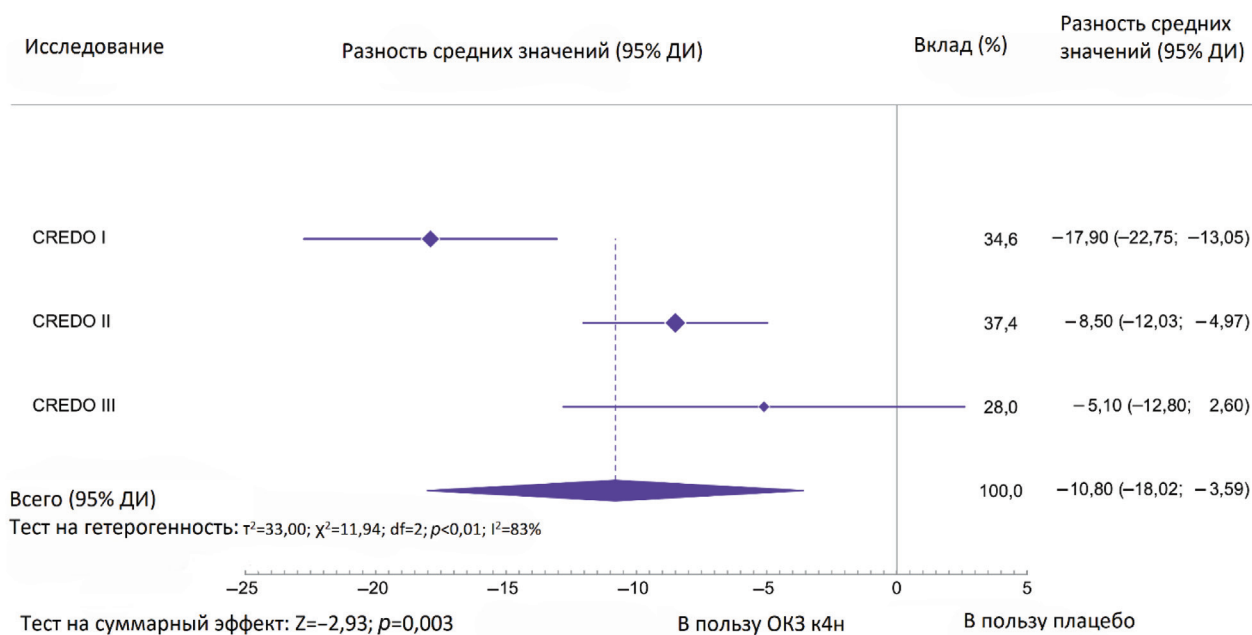


Рис. 5. Средние значения разности для оценки активности болезни пациентом на фоне применения олокизумаба 64 мг каждые 4 недели и плацебо к 24-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

со средней разностью $-10,0$ мм по ВАШ (95% ДИ: $-17,6$; $-2,4$; $p=0,003$; рис. 4). Во всех включенных исследованиях эффект был направлен в пользу ОКЗ; 95% ДИ пересекает нулевое значение только в исследовании CREDO III, что, вероятно, связано с более тяжелым течением РА у пациентов с отсутствием ответа на ингибиторы ФНО- α , включенных в исследование.

Анализ суммарного изменения ОАБП к 24-й нед. относительно исходного уровня включал данные трех РКИ (CREDO I–III) и двух наблюдательных исследований в реальной клинической практике. Суммарное среднее снижение ОАБП по сравнению с исходным уровнем составило

$-28,62$ мм (95% ДИ: $-33,9$; $-23,4$; $p<0,001$; рис. 5), что свидетельствует о клинически значимом улучшении по ОАБП на фоне терапии ОКЗ. Улучшение было отмечено во всех представленных исследованиях.

Индекс HAQ

Анализ динамики индекса HAQ на фоне применения ОКЗ 64 мг к4н в сравнении с плацебо проводился на основе данных исследований II и III фазы.

В метаанализ изменений функционального статуса по индексу HAQ к 12-й нед. терапии были включены

5 РКИ (2 исследования II фазы и CREDO I–III). Анализ проводился для режима ОКЗ 64 мг к4н в сравнении с плацебо. В исследованиях II фазы анализировали применение ОКЗ в дозе 64 мг к4н.

Объединенный анализ показал, что применение ОКЗ сопровождалось статистически значимым улучшением функционального статуса по сравнению с плацебо. Средняя разность изменений индекса HAQ составила $-0,24$ (95% ДИ: $-0,35$; $-0,13$; $p<0,001$; рис. 6), что соответствует клинически значимому снижению степени функциональных нарушений.

Во всех включенных исследованиях направление эффекта было одинаковым и указывало на преимущество ОКЗ. При этом величина эффекта варьировала между

исследованиями: наиболее выраженное улучшение наблюдалось в исследовании CREDO I, тогда как в CREDO III и в работе M.C. Genovese и соавт. [17] эффект был менее выраженным, а 95% ДИ включал нулевое значение.

Шкала FACIT-F

В метаанализ изменений утомляемости по FACIT-F к 12-й нед. включены РКИ CREDO I–III. Показано статистически значимое снижение FACIT-F по сравнению с плацебо уже к 15-й нед.: средняя разность составила $3,5$ (95% ДИ: $1,8$; $5,2$) для ОКЗ к4н ($p<0,001$; рис. 7). 95% ДИ включал нулевое значение только в исследовании CREDO III.

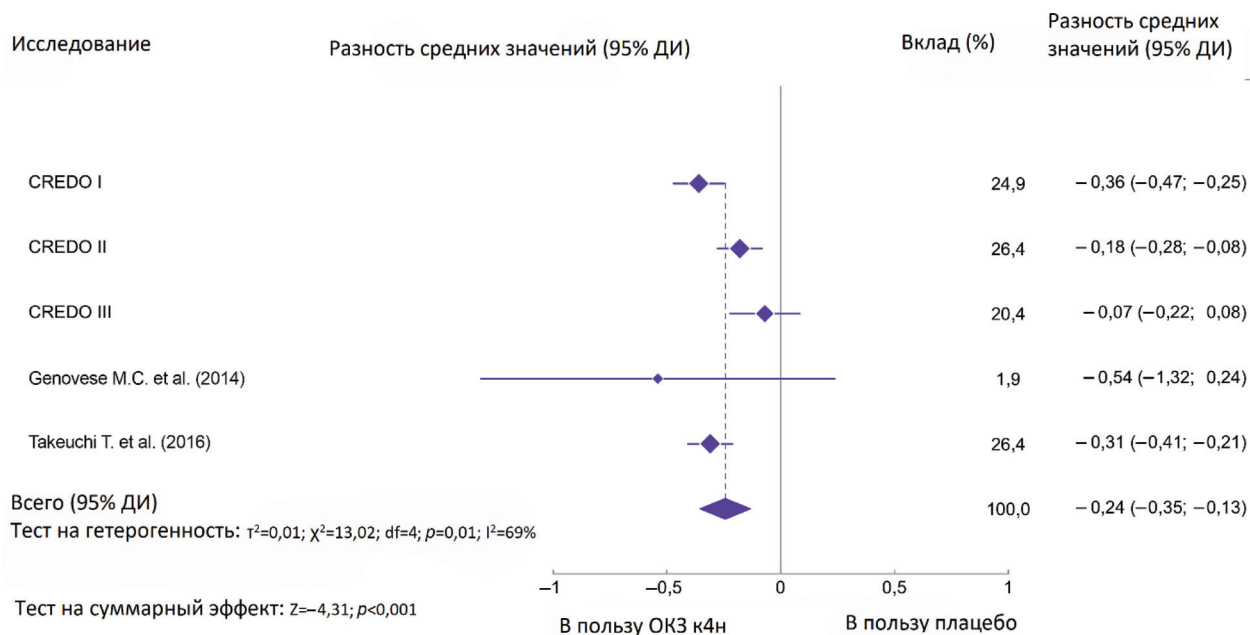


Рис. 6. Средние значения разности индекса HAQ при применении олокизумаба (ОКЗ) каждые 4 недели (к4н) и плацебо к 12-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

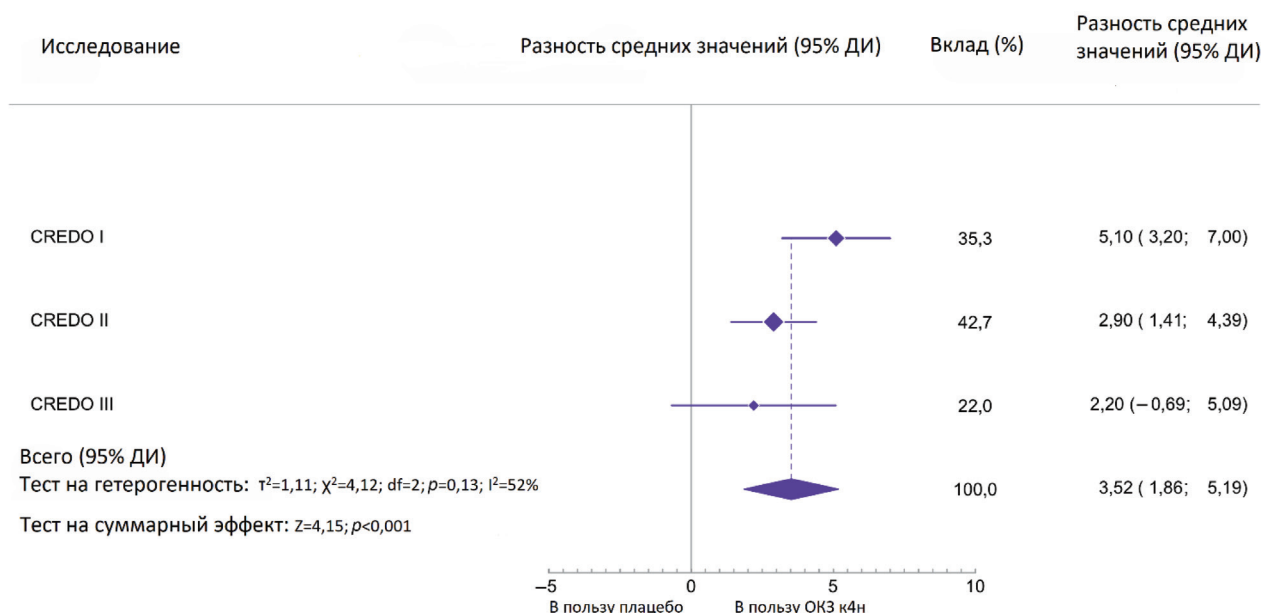


Рис. 7. Средние значения разности значений по шкале FACIT-F при применении олокизумаба (ОКЗ) каждые 4 недели (к4н) и плацебо к 12-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

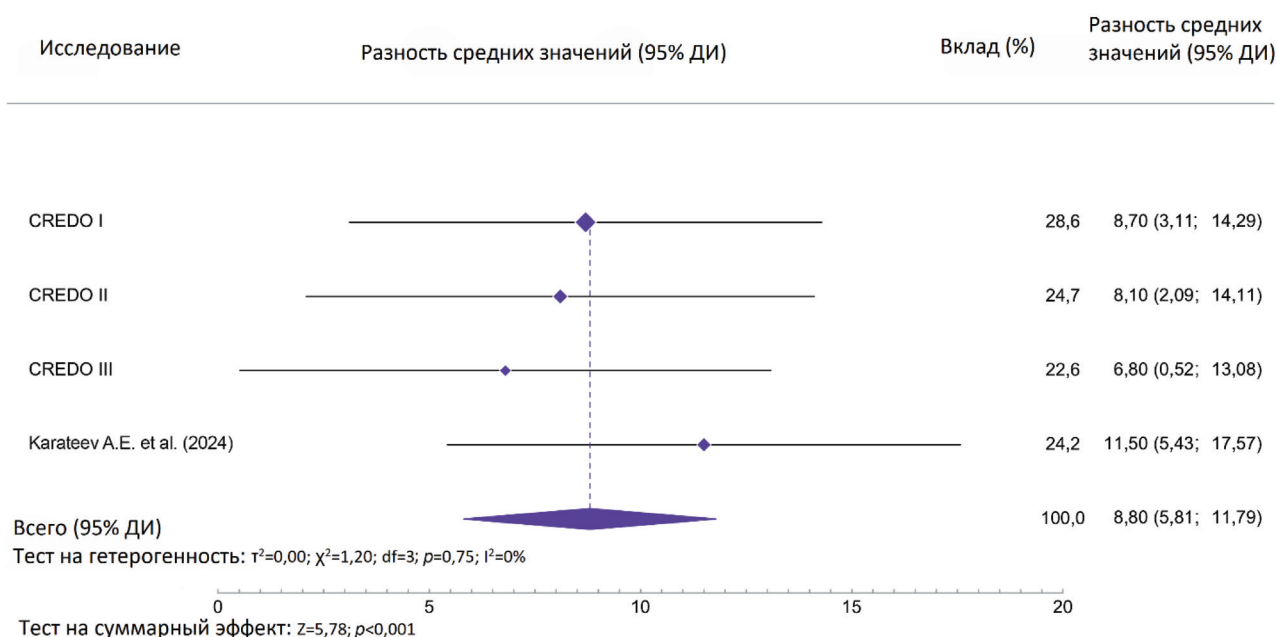


Рис. 8. Средние значения разности значений по шкале FACIT-F при применении олокизумаба каждые 4 недели и плацебо к 24-й неделе в сравнении с исходным уровнем: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал

Анализ суммарного изменения FACIT-F по сравнению с исходным уровнем при анализе исследований CREDO и ПРОЛОГ также показал статистическую значимость, и разность составила 8,8 (95% ДИ: 5,8; 11,8) на 12-й нед. ($p<0,001$; рис. 8). Выявленные изменения представляются клинически значимыми.

Обсуждение

Согласно полученным данным, ОКЗ демонстрирует высокий терапевтический потенциал в отношении контроля основных симптомов РА. Следует отметить, что при оценке выраженности боли, ОАБП, функционального статуса и усталости между исследованиями была выявлена умеренная или высокая гетерогенность. Это может быть связано с тем, что все перечисленные показатели относятся к категории субъективных, которые в большей степени зависят от индивидуального восприятия симптомов пациентом, культурного контекста, ожиданий от терапии и особенностей взаимодействия с медицинским персоналом. В связи с этим вариабельность оценок между исследованиями для ПОСП является ожидаемой и ранее неоднократно описывалась в клинических исследованиях РА. Дополнительным источником гетерогенности могли быть географические различия между включенными исследованиями. В частности, часть РКИ проводилась в ограниченном числе стран (например, CREDO I – в Российской Федерации и Республике Беларусь), тогда как другие исследования программы CREDO и наблюдательные исследования включали пациентов из различных регионов мира (Европа, Северная и Латинская Америка). Различия в клинической практике, доступности предшествующей терапии и базовом уровне функциональных нарушений могли оказывать влияние на абсолютную величину изменений ПОСП.

Несмотря на выявленную гетерогенность, эффект ОКЗ во всех исследованиях был однонаправленным

и клинически значимым, что подтверждает устойчивость полученных результатов. При этом в наблюдательных исследованиях, включенных в анализ, зафиксирована сопоставимая с РКИ динамика ПОСП, что подтверждает эффективность ОКЗ в условиях реальной клинической практики.

ОКЗ демонстрировал высокий анальгетический эффект. При использовании ОКЗ 64 мг к4н через 12 и 24 нед. выраженность боли снизилась более чем в 1,5–2 раза (при исходной оценке в среднем около 60–70 мм по ВАШ). Этот эффект значительно превосходит действие плацебо. Например, в РКИ CREDO I динамика боли в группе ОКЗ 64 мг к4н через 12 нед. составила –31,8 мм, в группе плацебо –12,8 мм по ВАШ; через 24 нед. –37,1 и –21,4 мм по ВАШ соответственно ($p<0,001$). Число больных с уменьшением боли как минимум на 50% составило в группе ОКЗ 52,1%, в группе плацебо – 16,5% ($p<0,001$) [15].

Полученные данные подтверждают важную роль ИЛ-6 в развитии боли. При этом биологическое действие этого цитокина, как предполагается, реализуется не только через воспаление, но и за счет влияния на центральные структуры ноцицептивной системы. Поэтому анальгетический эффект ОКЗ может быть связан как с противовоспалительным действием и уменьшением активации периферических ноцицепторов, так и со снижением выраженности центральной сенситизации [8, 9]. Подтверждением этого могут быть данные исследования ПРОЛОГ ($n=139$), в ходе которого статистически значимое снижение боли, в сравнении с исходным уровнем отмечалось уже на 2-й день после первого введения ОКЗ 64 мг – с 5,7 до 5,5 (по ЧРШ 0–10; $p<0,05$). Очевидно, что в первые дни терапии препарат не мог оказать выраженного противовоспалительного действия, поэтому столь быстрый анальгетический эффект следует связывать с влиянием на центральные механизмы боли. В ходе этого исследования также было показано существенное снижение признаков центральной сенситизации

и симптомов невропатической боли, наличие которых оценивалось с помощью опросников CSI и PainDETECT. Так, число пациентов с CSI > 40 (критерий высоко вероятной центральной сенситизации) после 24 нед. терапии ОКЗ снизилось с 71 до 21% ($p < 0,001$); число пациентов с PainDETECT > 18 (критерий высоко вероятной невропатической боли) — с 21,5 до 13,2% ($p < 0,05$) [16].

Влияние ОКЗ 64 мг к4н на ОАБП было близким по уровню с влиянием на динамику боли во всех исследованиях, что указывает на значительную взаимосвязь данных параметров. Так, исходное среднее значение уровня боли и ОАБП в РКИ CREDO I в группе ОКЗ 64 мг к4н составило $67,4 \pm 18,5$ и $68,5 \pm 14,5$ мм соответственно, динамика через 24 нед. — $37,1 \pm 2,08$ и $36,3 \pm 1,96$ мм соответственно [15].

Наше исследование показало существенное улучшение функции у больных РА на фоне терапии ОКЗ 64 мг к4н. Следует отметить, что средний уровень снижения индекса HAQ (0,24) превышал значение клинически значимого различия (MCID, minimal clinically important difference) для данного показателя, которое составляло $\geq 0,22$. При исходном значении индекса HAQ 1,7–1,8, зафиксированном в большей части РКИ, статистически значимое снижение этого показателя более MCID на фоне терапии ОКЗ отмечалось у > 50% пациентов. При этом в ряде исследований динамика нарушений функции была существенно выше, чем рассчитанный нами средний показатель. Так, в РКИ CREDO I значение индекса HAQ снизилось в группе ОКЗ 64 мг к4н через 12 нед. на 0,56, в группе плацебо — на 0,2; через 24 нед. — на 0,65 и 0,28 соответственно ($p < 0,0001$) [15].

Это важный результат, поскольку нарушение функции — комплексный параметр, зависящий от многих факторов (боли, скованности, утомляемости, выраженности отека и деформации суставов, снижения мышечной силы и др.), относится к числу основных ПОСП. Нарушение функции, как и боль, является одним из ведущих показателей, определяющих удовлетворенность пациентов лечением. При этом позитивное влияние ОКЗ на функцию отражает комплексный эффект препарата, связанный как с его противовоспалительным действием, так и с влиянием на другие ПОСП, такие как боль и утомляемость [26].

Близкие данные по динамике индекса HAQ при лечении ОКЗ были показаны в работе М. Abuelazm и соавт. [27], представляющей метаанализ 5 РКИ ($n=2277$). Согласно полученным данным, все режимы применения ОКЗ (кроме ОКЗ 240 мг/4 нед.) обеспечивали статистически значимое улучшение функции больных РА в сравнении с плацебо. После 12 нед. терапии динамика индекса HAQ при лечении ОКЗ в среднем составляла $-0,28$ (95% ДИ: $-0,38$; $-0,18$). Как видно, эти данные хорошо согласуются с нашим результатом.

Еще одним аспектом позитивного влияния ОКЗ на ПОСП являлось существенное снижение выраженности утомляемости, оцениваемой по опроснику FACIT-F. Сле-

дует отметить, что средняя динамика данного показателя, рассчитанная в ходе метаанализа, более чем в 2 раза превосходит MCID, которое составляет ≥ 4 . Например, в РКИ CREDO I динамика FACIT-F (при исходном значении 26,7–27,1) в группе ОКЗ 64 мг к4н через 12 нед. составила 8,7, в группе плацебо — 3,6; через 24 нед. — 10,6 и 3,7 соответственно ($p < 0,05$) [15].

Хороший эффект ОКЗ в отношении утомляемости представляется важным для клинической практики, поскольку этот ПОСП относится к числу наиболее тягостных для пациентов и резистентных к проводимой базисной противовоспалительной терапии [28]. Так, по данным систематического обзора М. Ishida и соавт. [29], частота резидуальной утомляемости у пациентов с РА, достигших ремиссии (как по критериям Boolean, так и по DAS28), превышает 50%. Частота выраженной (≥ 40 мм по ВАШ) утомляемости у пациентов с ремиссией/НВА по DAS28 достигает 28%.

Как и значение индекса HAQ, уровень утомляемости определяется различными проявлениями РА, включающими системное аутоиммунное воспаление, функциональные и психоэмоциональные нарушения. Значительное снижение этого симптома при лечении ОКЗ отражает многоплановое воздействие ингибитора ИЛ-6 на основные (воспалительные и невоспалительные) проявления РА.

Таким образом, лечение ОКЗ позволяет не только добиться ремиссии/НВА РА, но и существенно снизить выраженность основных ПОСП, что определяет значительное улучшение качества жизни и высокий уровень удовлетворенности лечением пациентов. Полученные нами данные позволяют рассматривать ОКЗ как один из наиболее приемлемых препаратов для лечения РА, особенно у пациентов с выраженной хронической болью и утомляемостью.

Прозрачность исследования

Работа подготовлена при поддержке АО «Р-Фарм». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

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

Вклад авторов

Разработка концепции и план исследования: Каратеев А.Е., Баранов А.А., Лапкина Н.А.

Интерпретация результатов: Каратеев А.Е., Королев М.А.

Обзор литературы и подготовка рукописи: Каратеев А.Е., Вороненко В.А., Егорова А.Н.

Критический обзор и редактирование: Вороненко В.А., Егорова А.Н., Полищук Е.Ю.

Общее руководство: Лиля А.М.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Smolen JS, Aletaha D, Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, et al. Rheumatoid arthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18001. doi: 10.1038/nrdp.2018.1
- Konzett V, Aletaha D. Management strategies in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2024;20(12):760–769. doi: 10.1038/s41584-024-01169-7
- Singh JA. Treatment guidelines in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2022;48(3):679–689. doi: 10.1016/j.rdc.2022.03.005
- Küçükdeveci AA, Elhan AH, Erdoğan BD, Kutlay Ş, Gökmen D, Ateş C, et al. Use and detailed metric properties of patient-reported outcome measures for rheumatoid arthritis: A systematic review

- covering two decades. *RMD Open*. 2021;7(2):e001707. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001707
5. Duarte C, Ferreira RJO, Santos EJF, da Silva JAP. Treating-to-target in rheumatology: Theory and practice. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2022;36(1):101735. doi: 10.1016/j.berh.2021.101735
 6. Sarzi-Puttini P, Zen M, Arru F, Giorgi V, Choy EA. Residual pain in rheumatoid arthritis: Is it a real problem? *Autoimmun Rev*. 2023;22(11):103423. doi: 10.1016/j.autrev.2023.103423
 7. Mathias K, Amarnani A, Pal N, Karri J, Arkfeld D, Hagedorn JM, et al. Chronic Pain in Patients with rheumatoid arthritis. *Curr Pain Headache Rep*. 2021;25(9):59. doi: 10.1007/s11916-021-00973-0
 8. Sebba A. Pain: A review of interleukin-6 and its roles in the pain of rheumatoid arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2021;13:31-43. doi: 10.2147/OARRR.S291388
 9. Woś I, Tabarkiewicz J. Effect of interleukin-6, -17, -21, -22, and -23 and STAT3 on signal transduction pathways and their inhibition in autoimmune arthritis. *Immunol Res*. 2021;69(1):26-42. doi: 10.1007/s12026-021-09173-9
 10. Favalli EG. Understanding the role of interleukin-6 (IL-6) in the joint and beyond: A comprehensive review of IL-6 inhibition for the management of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Ther*. 2020;7(3):473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2
 11. Avci AB, Feist E, Burmester GR. Targeting IL-6 or IL-6 receptor in rheumatoid arthritis: What have we learned? *BioDrugs*. 2024;38(1):61-71. doi: 10.1007/s40259-023-00634-1
 12. Mahmoud AM. Olokizumab's effectiveness and safety in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Densitom*. 2023;26(1):61-82. doi: 10.1016/j.jocd.2022.12.003
 13. Feist E, Nasonov E. Interleukin 6 inhibition in rheumatoid arthritis: Highlight on olokizumab. *touchREVIEWS in RMD*. 2023;2(1):17-27. doi: 10.17925/RMD.2023.2.1.17
 14. Насонов ЕЛ, Фейст Е. Перспективы ингибиции интерлейкина-6 при ревматоидном артрите: олокизумаб (новые моноклональные антитела к ИЛ-6). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(5):505-518. [Nasonov EL, Feist E. The prospects of interleukin-6 inhibition in rheumatoid arthritis: Olokizumab (novel monoclonal antibodies to IL-6). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(5):505-518 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-505-518
 15. Nasonov E, Fatenejad S, Feist E, Ivanova M, Korneva E, Krechikova DG, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin 6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by methotrexate: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(4):469-479. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219876
 16. Karateev AE, Polishchuk EY, Filatova ES, Amirdzhanova VN, Khlaboshina VN, Lila AM, et al. Olokizumab effect on chronic pain in rheumatoid arthritis: Results of the PROLOGUE observational study. *Int J Rheum Dis*. 2024;27(10):e15320. doi: 10.1111/1756-185X.15320
 17. Genovese MC, Fleischmann R, Furst D, Janssen N, Carter J, Dasgupta B, et al. Efficacy and safety of olokizumab in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to TNF inhibitor therapy: Outcomes of a randomised phase IIb study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1607-1615. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204760
 18. Takeuchi T, Tanaka Y, Yamanaka H, Amano K, Nagamine R, Park W, et al. Efficacy and safety of olokizumab in Asian patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis, previously exposed to anti-TNF therapy: Results from a randomized phase II trial. *Mod Rheumatol*. 2016;26(1):15-23. doi: 10.3109/14397595.2015.1074648
 19. Smolen JS, Feist E, Fatenejad S, Grishin SA, Korneva EV, Nasonov EL, et al.; CREDO2 Group. Olokizumab versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;387(8):715-726. doi: 10.1056/NEJMoa2201302
 20. Feist E, Fatenejad S, Grishin S, Korneva E, Luggen ME, Nasonov E, et al. Olokizumab, a monoclonal antibody against interleukin-6, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis inadequately controlled by tumour necrosis factor inhibitor therapy: Efficacy and safety results of a randomised controlled phase III study. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(12):1661-1668. doi: 10.1136/ard-2022-222630
 21. Akimova AA, Banshchikova NE, Sizikov AE, Mullagaliev AA, Letyagina EA, Iliina NA, et al. Results of a 12-week open-label, non-interventional study of the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Dokl Biochem Biophys*. 2024;518(1):291-299. doi: 10.1134/S1607672924701060
 22. Федорова АВ, Банщикова НЕ, Сизиков АЭ, Муллагалиев АА, Лetyagina ЕА, Акимова АА, и др. Результаты 24-недельного открытого неинтервенционного исследования эффективности и безопасности терапии препаратом олокизумаб у пациентов с ревматоидным артритом после переключения с анти-В-клеточной терапии в условиях пандемии SARS-CoV-2. *Современная ревматология*. 2024;18(3):25-31. [Fedorova AV, Banshchikova NE, Sizikov AE, Mullagaliev AA, Letyagina EA, Akimova AA, et al. Results of a 24-week open-label, non-interventional study on the efficacy and safety of olokizumab therapy in patients with rheumatoid arthritis after switching from anti-B-cell therapy during the SARS-CoV-2 pandemic. *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(3):25-31 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2024-3-25-31
 23. Лисицына ТА, Абрамкин АА, Вельтищев ДЮ, Серавина ОФ, Ковалевская ОБ, Борисова АБ, и др. Эффективность олокизумаба в отношении коморбидного депрессивного расстройства у больных ревматоидным артритом: предварительные результаты исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2023;61(2):188-198. [Lisitsyna TA, Abramkin AA, Veltishchev DYU, Seravina OF, Kovalevskaya OB, Borisova AB, et al. Efficacy of olokizumab against comorbid depressive disorder in patients with rheumatoid arthritis: Preliminary results of the study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2023;61(2):188-198 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2023-188-198
 24. Давидьян СЮ, Кирюхина НА, Рыбакова ДВ. Опыт применения препарата Олокизумаб (Артлегиа) — нового ингибитора ИЛ-6 у пациентов с ревматоидным артритом средней и высокой активности. *Вестник НМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2024;19(1):71-77. [Davidyan SY, Kiryukhina NA, Rybakova DV. New IL-6 inhibitor olokizumab (Artlegia) in routine clinical practice in patients with moderate and severe rheumatoid arthritis. *Bulletin of Pirogov National Medical & Surgical Center*. 2024;19(1):71-77 (In Russ.)]. doi: 10.25881/20728255_2023_19_1_71
 25. Шестерня ПА, Загребнева АИ, Антипова ОВ, Арбузова ЮВ, Банникова ИГ, Белозерцева ЛВ, и др. Применение прямого ингибитора интерлейкина 6 олокизумаба в терапии ревматоидного артрита: данные реальной клинической практики. *Современная ревматология*. 2025;19(2):39-49. [Shesternya PA, Zagrebneva AI, Antipova OV, Arbuzova YV, Bannikova IG, Belozertseva LV, et al. Use of olokizumab, a direct interleukin 6 inhibitor, in the treatment of rheumatoid arthritis: Real-world evidence. *Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(2):39-49 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2025-2-39-49
 26. Maska L, Anderson J, Michaud K. Measures of functional status and quality of life in rheumatoid arthritis: Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ), Modified Health Assessment Questionnaire (MHAQ), Multidimensional Health Assessment Questionnaire (MDHAQ), Health Assessment Questionnaire II (HAQ-II), Improved Health Assessment Questionnaire (Improved HAQ), and Rheumatoid Arthritis Quality of Life (RAQoL). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(Suppl 11):4-13. doi: 10.1002/acr.20620
 27. Abuelazm M, Ghanem A, Mahmoud A, Brakat AM, Elzeftawy MA, Mamdouh Fayoud A, et al. The efficacy and safety

- of olokizumab for rheumatoid arthritis: A systematic review, pairwise, and network meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2023;42(6):1503-1520. doi: 10.1007/s10067-023-06519-6
28. Choy EH, Dures E. Fatigue in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(Suppl 5):v1-v2. doi: 10.1093/rheumatology/kez314
29. Ishida M, Kuroiwa Y, Yoshida E, Sato M, Krupa D, Henry N, et al. Residual symptoms and disease burden among patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: A systematic literature review. *Mod Rheumatol*. 2018;28(5):789-799. doi: 10.1080/14397595.2017.1416940
- Каратеев А.Е.** ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Вороненко В.А. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-6532-8519>
Егорова А.Н. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0405-9590>
Полищук Е.Ю. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>
Королев М.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4890-0847>
Лила А.М. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>
Баранов А.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7847-1679>
Лапкина Н.А. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2692-399X>